

مؤسسه انتشارات پارسیان دانش

مجموعه آموزش
پذیرش دستیار تخصصی

درسنامه پاتولوژی

بر اساس

راپینز ۲۰۱۸

استاد:

دکتر شفیقه عسگری

متخصص پاتولوژی - فلوشیپ سیتوپاتولوژی علوم پزشکی تهران



پارسیان دانش

عنوان و نام پدیدآور: درسنامه پاتولوژی بر اساس رابینز ۲۰۱۸ / تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

مشخصات نشر: تهران: رنگین قلم، ۱۴۰۰

مشخصات ظاهری: ۱۵۵ ص: جدول

فروست: مجموعه آموزشی پذیرش دستیار تخصصی

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴ قیمت: ۱۶۹۰۰۰۰ ریال

وضعیت فهرست نویسی: فیا

یادداشت: کتاب حاضر براساس کتاب "Robbins basic pathology, 10th ed, 2018" به ویراستاری وینی کومار، ابولعباس، جان آستر است.

عنوان دیگر: اصول پاتولوژی عمومی.

موضوع: آسیب شناسی

شناسه افزوده: Pathology

شناسه افزوده: کومار، وینی، ۱۹۴۴-م

شناسه افزوده: Kumar, vinay

شناسه افزوده: عباس، ابول ک.

شناسه افزوده: Abbas, Abul K

شناسه افزوده: آستر، جان سی

شناسه افزوده: Aster, Jon C

شناسه افزوده: رابینز، استنلی لئونارد، ۱۹۱۵-م. اصول پاتولوژی عمومی

شناسه افزوده: انتشارات پارسیان دانش

رده بندی کنگره: RB 111

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۰۷

شماره کتابشناسی ملی: ۸۵۶۲۲۶۲

ISBN:978-964-7287-07-4



9

789647

287074

عنوان: درسنامه پاتولوژی بر اساس رابینز ۲۰۱۸

تألیف: کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

ناشر: رنگین قلم

نوبت چاپ: اول - ۱۴۰۰

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

ویراست: اول

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۷۲۸۷-۰۷-۴

قیمت: ۱۶۹۰۰۰۰ ریال

نشانی: تهران، سیدخندان، تقاطع شریعتی، ضلع شمال غربی، ساختمان ۱۰۰۰، بلوک ۲، واحد ۳

تلفن: ۲۲۸۸۱۱۶۲، ۲۲۸۸۱۱۶۱

دورنگار: ۲۲۸۸۱۱۶۳

کانال تلگرام: telegram.me/Parsiandanehsh

سایت: www.Parsiandanehsh.com

بسمه تعالی

«ما برآنیم که بهترین ها را به شما ارائه دهیم تا در موفقیت شما سهیم باشیم»

سخنی با همکاران گرامی؛

موسسه انتشاراتی پارسیان دانش بیش از ۲۰ سال تجربه در آموزش دروس پزشکی و برگزاری کلاس‌های آمادگی آزمون‌های پیش‌کارورزی و دستیاری، امروزه با استفاده از روش‌های نوین و برنامه ریزیهای منحصر به فرد، مجموعه‌ای کامل از کلاس، کتاب، آزمون، فلش کارت، فیلم، صوت، خلاصه و بسته‌های مشاوره و برنامه ریزی جهت پزشکان و دانشجویان عزیز پزشکی فراهم نموده است. واقعیت‌های آزمون دستیاری، از جمله حجم بالای مطالب متون پزشکی، دشواریهای مطالعه منابع اصلی، پرغلط بودن ترجمه‌ها و رقابت بالا در آزمون باعث شده مخصوصاً در سالهای اخیر کسب رتبه بالا و دستیابی به رشته دلخواه در آزمون دستیاری آسان نباشد. اساتید کمیته علمی موسسه پارسیان دانش با تجربه خود به داوطلبان کمک میکنند فهم راحت تری در دروس داشته باشند و بتوانند مطالب را راحت تر به ذهن بسپارند و مجموعه کتابهای ضروریات دستیاری به همراه فیلم تدریس اساتید مطالب را تثبیت اولیه میکند.

یکی از مسائلی که موسسه‌های انتشاراتی را در ایران همیشه با چالش و خسارت روبرو کرده کپی غیرقانونی محتوای علمی بوده که نه تنها انگیزه اساتید را جهت نگارش و تدریس کم می‌کند بلکه باعث کاهش کیفیت کتب میشود. خرید کتاب از منابع اصلی باعث میشود کیفیت محصولات و محتوای علمی تولیدی هم روز به روز بالا رفته و بتوانیم خدمات متنوع تری به شما ارائه دهیم. امیدوارم بتوانیم روز به روز با ارتقای محصولات در خدمت شما فرهیختگان و آینده سازان پزشکی کشورمان باشیم.

مدیریت پارسیان دانش

"همراه شما هستیم تا موفقیت"

ویژگی های این کتاب (جزوه) که در اختیار شماست:

- ۱) حجم مناسب جزوات با قابلیت تکرار و مرور سریع
- ۲) جامعیت علمی، کامل و کافی طوری که نیاز همکاران از رجوع به text یا ترجمه‌ها و خلاصه‌های دیگر مرتفع می‌شود.
- ۳) تلفیق و دسته‌بندی ویدیوهای تدریس شده اساتید با کتاب
- ۴) فونت مناسب نوشته‌های جزوه با تأکیدات در موارد با اهمیت و وجود جداول و الگوریتم‌های مهم جهت تسهیل در یادگیری
- ۵) رعایت تسلسل و توالی منطقی مطالب
- ۶) استفاده از مثال و اشکال مورد سؤال منطبق بر ویدیوی تدریسی
- ۷) مشخص شدن مطالب و تغییرات جدید بر حسب رفرنس
- ۸) استفاده از جمله بندی روان جهت درک راحت تر و مرور سریعتر
- ۹) استفاده از سؤالات پره انترنی، دستیاری و ارتقای سالهای گذشته و سوالات تألیفی اساتید به صورت یک مجموعه تست همراه
- ۱۰) ارائه مجموعه خلاصه در خلاصه از همین جزوه جهت مرور هفته ی آخر

«آنچه بر تو سودمند است، در حصول اراده کن، پایداری و استقامت نما و از پروردگارت کمک بخواه»

«حضرت رسول اکرم(ص)»

هرگونه کپی برداری از این مجموعه غیرقانونی و همراه با عدم رضایت شرعی است

و بامت خلعین بر خور دقانون خواهد شد

کمیته علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

مدیر علمی پارسیان دانش دکتر علی محمد فخر یاسری

«فتوایی از مراجع تقلید در مورد کپی کردن»

سؤال : آیا کپی کردن کتابهایی که در حوزه ی پزشکی به صورت ترجمه یا تلخیص از منابع مختلف و بر مبنای تدریس اساتید داخلی است، در صورتی که بدانیم مولف و مدرس و ناشر رضایت ندارد، مجاز است؟

پاسخ:

بسم الله الرحمن الرحيم

کد ره گیری: ۹۸-۲۸-۰۲-۹۲

با اهداء سلام و تحیت:

« در مورد کپی رایت، این کار جز با رضایت تولید کنندگان اصلی آن جایز نیست، مگر، در صورتی که از کفار حربی باشند!!»

دفتر آیت الله العظمی مکارم شیرازی

آشنایی با سامانه آزمونهای آزمایشی پارسیان دانش

همکار گرامی

با سلام؛

مفتخریم که شروع خدمت نوین دیگری از آموزشگاه عالی آزاد پارسیان دانش (رشته های پزشکی) را اعلام می‌داریم. سامانه آزمون های آزمایشی پارسیان دانش با هدف سنجش داوطلبان آزمون های مختلف پزشکی، پیش از برگزاری آزمون رسمی توسط وزارت بهداشت طراحی گردیده است. با توجه به امکان حضور داوطلبان از سراسر کشور در آزمون های هفتگی، این سامانه **قابلیت سنجش داوطلبان و مقایسه آنها** را به واقعی ترین شکل ممکن فراهم می‌سازد. توجه به این نکته مهم است که برای رسیدن به حداکثر دقت در ارزیابی خود می‌بایست تا حداکثر ممکن به صورت **پیوسته و هر هفته** در این آزمونها شرکت نمایید و برآیند کلی نتیجه آزمون های شما **(نمودار پایش و کارنامه به کل آزمون ها)** بهترین معیار جهت سنجش وضعیت شما در مقایسه با سایر داوطلبان می باشد. خواهشمند است به نکات زیر توجه فرمائید.

- ۱- هر هفته شما میتوانید در **بازه (زمانی دو روزه (۴۸ ساعته))** در روزهای پنجشنبه و جمعه در آزمون هفتگی شرکت کنید بنابراین در هر ساعتی از شبانه روز که برای شما مناسب تر است، شما میتوانید آزمون را شروع نمائید.
- ۲- به محض شروع آزمون می‌بایست آنرا تا پایان ادامه دهید (بسته به زمان آزمون ۳۰-۲۰ دقیقه) و امکان توقف آن وجود ندارد.
- ۳- بلافاصله پس از پایان هر آزمون، شما می‌توانید **درصد پاسخگویی و پاسخهای درست و غلط** را ملاحظه فرمائید.
- ۴- برای مقایسه خود با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران باید تا پایان مدت برگزاری آزمون صبر کنید. سپس میتوانید درصد پاسخگویی خود را با متوسط درصد پاسخگویی سایر همکاران و همچنین با متوسط درصد پاسخگویی ۵ درصد اول کاربران مقایسه نمائید.
- ۵- **آزمونهای جامع از این پس انحصاراً به صورت online برگزار خواهد شد.**
- ۶- توجه داشته باشید که در صورتیکه در تاریخ مربوطه به هر آزمون، مثلاً آزمون جامع یک که در تاریخ ۱۳۹۸/۰۸/۳۰ برگزار خواهد شد، به آزمون وارد شوید و آن را پاسخ دهید، در آینده میتوانید سئوالات و توضیحات را مشاهده نمائید، اما در صورت عدم ورود به آزمون در تاریخ مقرر، شما نمی‌توانید در آینده به آزمون دسترسی داشته باشید.
- ۷- جهت ورود به سامانه آزمون های پارسیان دانش می‌بایست وارد وب سایت www.parsiandanes.com شده، سپس **برروی آزمون در سمت راست صفحه کلیک نمائید** سپس با وارد کردن **نام کاربری و رمز عبور خود**، می‌توانید به آزمون دسترسی داشته باشید.
- ۸- **آزمونهای online برای مشترکان حضوری پارسیان دانش با ۵۰٪ تخفیف خواهد بود**، پس از آن حداکثر استفاده را نمائید. سایر داوطلبان، می‌توانند جهت ثبت نام با موسسه تماس بگیرند.
- ۹- مشترکان حضوری پارسیان دانش نیز جهت دریافت نام کاربری و رمز عبور خود می‌توانند با موسسه تماس حاصل فرمایند.
- ۱۰- در آینده فاز دوم این سامانه با امکانات متنوع و فراوان راه اندازی خواهد شد.

با آرزوی موفقیت

دکتر علی محمد فخر یاسری

مدیر علمی موسسه انتشاراتی پارسیان دانش

این مجلد در هیچ انتشارات به جز موسسه انتشاراتی پارسیان دانش قابل فروش و عرضه نمی باشد و با مکلفین برافروزد قانونی می شود. توجه مهم: موسسه پارسیان دانش در مناطقی از ایران نمایندگی رسمی دارد که در سایت پارسیان معرفی شده اند. فروش و عرضه این مجلد به جز در نمایندگی های یاد شده غیرقانونی است و مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب سال ۱۳۴۸ می باشد و هر کس بدون اجازه ناشر آنرا بفروش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

کلیه حقوق مادی و معنوی این مجموعه منحصراً متعلق به انتشارات پارسیان دانش است.

فهرست

عنوان صفحه

فصل اول

پوست..... ۱

فصل دوم

سیستم عصبی مرکزی..... ۹

فصل سوم

دستگاه تناسلی مردانه..... ۱۵

فصل چهارم

دستگاه خونساز و لنفاوی..... ۲۵

فصل پنجم

دستگاه تناسلی مؤنث و پستان..... ۴۵

فصل ششم

دستگاه عضلانی - اسکلتی..... ۵۹

فصل هفتم

دستگاه اندوکراین..... ۶۹

فصل هشتم

دستگاه گوارش و حفره دهان..... ۸۱

فصل نهم

بیماری‌های کبد، کیسه صفرا و پانکراس..... ۹۷

فصل دهم

کلیه و مجاری جمع کننده..... ۱۱۳

فصل یازدهم

دستگاه تنفس..... ۱۲۵

فصل دوازدهم

بیماری‌های قلب..... ۱۴۳

بنام خدا

با سلام

موسسه فرهنگی انتشاراتی پارسیان دانش همواره پیشرو در برقراری عدالت آموزشی و همگانی کردن آموزش پزشکی بوده است. بدین منظور جهت بهره مندی داوطلبانی که امکان حضور در کلاس را ندارند، DVD و CD های آموزشی را ارائه نموده است. اکنون نیز مفتخریم در این راستا خدمتی نوین را به شما معرفی کنیم.

با فراهم ساختن زیر ساخت و تکمیل مراحل اجرا، اکنون امکان مشاهده ی کلاس ، به صورت آنلاین به وجود آمده است. از این پس همکاران گرامی میتوانند از طریق اینترنت، متی به وسیله تلفن همراه، همزمان با برگزاری کلاس آن را به صورت آنلاین از سایت موسسه مشاهده کنند.

با این خدمت، داوطلبان سراسر کشور میتوانند با برنامه ریزی کلاس موسسه، همگام باشند. برنامه ریزی و مقید بودن به اجرای برنامه پایه ی موفقیت است. کلاس های آنلاین نسبت به آموزش از طریق DVD یا CD تقید بیشتری از نظر زمانی و اجرای برنامه دارد. امید است که این خدمت نیز کارگشای همکاران گرامی باشد.

ما را با پیشنهادات و انتقادات خود یاری دهید تا با ارتقاء خود بتوانیم خدمت بیشتری کنیم.

با آرزوی موفقیت

مدیریت پارسیان دانش

بسمه تعالی

سپاس بیکران پروردگار یکتا را که هستی‌مان بفشید و فوشه چینی از علم و معرفت را (رویمان سافت).

رشته پاتولوژی یکی از گسترده‌ترین و مهمترین رشته‌های تخصصی پزشکی است که به عنوان مادر طب شناخته شده است. به طوری که در حیطه بالینی نتیجه‌ی پاتولوژی در اغلب موارد به عنوان تشخیص قطعی و تعیین کننده درمان بیمار محسوب می‌گردد. کتابی که در دست دارید خلاصه‌ای کامل از مهمترین مطالب کتاب پاتولوژی Basic رایینز ۲۰۱۸ مطابق با آخرین رفرانس اعلام شده از سوی وزارت بهداشت و آموزش پزشکی می‌باشد.

با توجه به حجم وسیع کتاب مرجع و اینکه برخی از مطالب پاتولوژی برای اکثر دانشجویان پزشکی عمومی گنگ و دشوار است، در این کتاب سعی شده است که مهمترین و پرکاربردترین مطالب جهت مرور سریع به زبان ساده و قابل فهم ارائه گردد. امید است این کتاب جهت ارتقای علمی و آمادگی دانشجویان و همکاران محترم به منظور شرکت در امتحانات دستیاری تخصصی و پیش‌کارورزی مفید واقع گردد. باعث خوشحالی است که انتقادات، نظرات و پیشنهادات خود را با بنده و موسسه محترم پارسیان دانش در میان بگذارید.

از زحمات مدیریت محترم و پرسنل دلسوز موسسه پارسیان دانش که در تهیه و آماده سازی این کتاب نهایت همکاری را با بنده داشته‌اند، کمال تشکر را دارم.

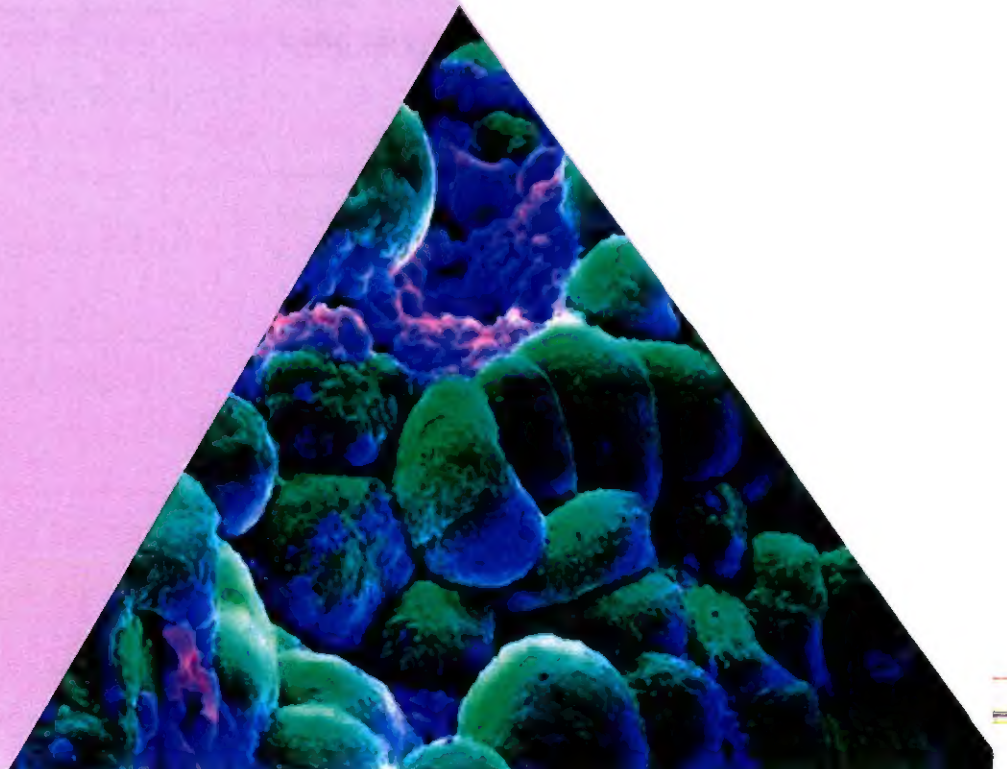
این کتاب را به پدر و مادر بزرگوaram، همسر عزیزم و خواهران مهربانم به پاس قدردانی از حمایت‌های بی‌منت‌شان تقدیم می‌کنم. در آخر این کتاب را تقدیم می‌کنم به همه بیماران، آنان که به بهای درد و رنجشان آموختیم.

دکتر شبنم مکاری

متخصص پاتولوژی - نویسنده پاتولوژی علوم پزشکی تهران

پوست

فصل اول



♦ نامگذاری ضایعات پوستی

- **خراشیدگی (excoriation):** ضایعه تروماتیک که منجر به شکنندگی اپیدرم و ایجاد خراش پوستی می‌شود
- **لیکنیفیکاسیون (چرمی شدن):** پوست زبر و ضخیم که در اثر مالش مکرر ایجاد می‌شود.
- **ماکول و پیچ:** ضایعه مسطح محدود که با پوست اطراف اختلاف رنگ دارد. (ماکول $5mm \geq$ و پیچ $5mm <$)
- **پاپول و ندول:** ضایعه برجسته با سطح گنبدی یا صاف (پاپول $5mm \geq$ و ندول $5mm <$)
- **پلاک:** ضایعه برجسته با سطح صاف که از به هم پیوستن چندین پاپول ایجاد می‌شود
- **پوستچول:** ضایعه برجسته که حاوی چرک است
- **پوسته:** رویش غیرطبیعی و خشک لایه شاخی که ناشی از شاخی شدن ناکامل است.
- **وزیکول، بول، تاول:** ضایعه برجسته و پر از مایع (وزیکول $5mm <$ و بول $5mm <$) واژه تاول برای هر دو ضایعه به کار می‌رود.
- **کهیر:** ضایعه برجسته قرمز-سفید خارش دار گذرا که به علت ادم درم ایجاد می‌شود.

درماتوزها

درماتوزهای حاد التهابی: کهیر، اگزما، اریتم مولتی فرم
 درماتوزهای مزمن التهابی: پسوریازیس، لیکن پلان، لیکن سیمپلکس کرونیکوس
 درماتوز عفونی: باکتریال، قارچی، وایرال

درماتوز حاد التهابی

مشخصه بیماری‌های این گروه عبارتست از:
 ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای (به جای نوتروفیل‌ها برخلاف التهاب حاد در سایر اندام‌ها) و ادم درم است.

♦ کهیر

در اثر دگرانولاسیون ماست سل‌ها (اتصال آنتی‌ژن به IgE سطح ماست سل) و در نتیجه افزایش نفوذپذیری عروق بسیار زیر درم بوجود می‌آید. (واکنش ازدیاد حساسیت نوع I)

در بررسی بافت‌شناسی، ادم درم سطحی و ارتشاح پراکنده سلول‌های تک‌هسته‌ای و به ندرت نوتروفیل و ائوزینوفیل در اطراف ونول‌ها دیده می‌شود.

پوست دارای دو لایه اپیدرم و درم می‌باشد.

لایه‌های اپیدرم به ترتیب از سمت درم به سمت خارج عبارتند از:

۱- لایه بازال

۲- لایه خاردار (Stratum spinosum)

۳- لایه گرانولار (Stratum granulosum)

۴- لایه شافی (Stratum corneum)

به مجموع لایه بازال و لایه خاردار (Prickle) لایه مالپیگی گفته می‌شود.

سلول‌های اصلی اپیدرم عبارت است از:

۱. کراتینوسیت (تنظیم هومئوستاز پوست و ترشح انواع سیتوکاین‌ها)

۲. ملانوسیت

۳. سلول لانگرهانس (ارائه و فراوری آنتی ژن‌های محیطی به غدد لنفاوی لوکال)

درم حاوی لنفوسیت‌های T کمکی ($CD4^+$) و سیستم‌توتوکسیک ($CD8^+$) است.

اصطلاحات میکروسکوپی

هیپرکراتوز: ضخیم‌شدگی لایه شاخی است.

پاراکراتوز: با حفظ هسته در لایه شاخی مشخص می‌شود. البته پاراکراتوز در غشای مخاطی، طبیعی است.

دیسکراتوز: کراتینیزه شدن غیرطبیعی و پیش از موعد در یک سلول

یا گروهی از سلول‌ها در زیر لایه گرانولار

آکانتوز: هیپرپلازی منتشر اپیدرم

پاپیلوماتوز: برجستگی سطحی ناشی از هیپرپلازی و طولیل شدن یا عریض شدن پایی‌های درم

اسپونژیوز: ادم بین سلولی در اپیدرم که منجر به جدا شدن کراتینوسیت‌ها از یکدیگر و مشخص تر شدن پل‌های بین سلولی می‌شود و نمایی اسفنجی به اپیدرم می‌دهد.

نکات:

- ✓ کهریر غیروابسته به IgE (دگرانولاسیون مستقیم ماست سل): در اثر موادی مثل مواد مخدر و آنتی بیوتیک
- ✓ رنگ آمیزی برای شناسایی بهتر ماست سل ها در بافت: رنگ آمیزی گیمسا

♦ درماتیت اگزمایی حاد

اگزما اصطلاحی بالینی است که شامل تعدادی از وضعیت هایی است که از نظر علت متفاوتند اما وجه مشترک همه آنها ضایعات قرمز رنگ، خارش دار، پاپولووزیکولار و کراسته است که نهایتاً به پلاک های برجسته پوسته ریزنده پیشرفت می کنند.

انواع درماتیت اگزمایی حاد: درماتیت تماسی آلرژیک، درماتیت اتوپیک، درماتیت اگزمایی دارویی، درماتیت تحریکی اولیه.

در بررسی میکروسکوپی، وجه مشخص همه انواع درماتیت اگزمایی حاد، اسپونژیوز (ادم اپیدرم) است (درماتیت اسپونژیوزی)

سایر ویژگی های بافت شناسی عبارت است از: ارتشاح لنفوسیتی دور عروقی و ادم در پایی های درم، دگرانولاسیون ماست سل ها و گاه ارتشاح ائوزینوفیل نشان می دهد. **ارتشاح ائوزینوفیل در درماتیت دارویی برجسته تر است.**

نکات:

- ✓ تنها نوع درماتیت با اساس ژنتیکی: درماتیت اتوپیک
- ✓ در صورت تماس آنتی ژنیک مداوم و مالش و خارش شدید و مداوم ضایعه ← ایجاد لیکن سیمپلکس کرونیکوس (اکانتوز و هایپرکراتوز)

♦ اریتم مولتی فرم

بر اثر آسیب اپی تلیوم توسط لنفوسیت های سیتوتوکسیک ($CD8^+$) ایجاد می شود.

در شرح حال باید به سابقه ابتلا به عفونت هایی مثلا هریس سیمپلکس، مایکوپلاسما و مصرف برخی داروها مثل پنی سیلین، سولفونامیدها آسپرین و داروهای ضد مالاریا دقت کرد.

بیماران طیف وسیعی از ضایعات (ماکول، پاپول، وزیکول و تاول) را دارند (علت نام مولتی فرم)

ضایعات تکامل یافته، نمای تبییگ هدف مانند

(Target-like) را دارند. (تاول مرکزی رنگ پریده اطرافه

شده توسط نامیه ی ماکولار قرمز رنگ)

در بررسی میکروسکوپی، در درم، ارتشاح لنفوسیت دور عروقی سطحی، ادم درم و قرارگیری لنفوسیت ها در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می شود. به ضایعه افیر درماتیت در محل تلاقی درم و اپیدرم (Interface dermatitis) گویند.

با گذشت زمان در اپیدرم با نکروز لایه بازال و پیوستن آنها به هم پلیستر (تاول) تشکیل داده می شود. در این حالت درم و اپیدرم از هم جدا می شوند.

اریتم مولتی فرم ناشی از دارو ممکن است به ضایعات جدی تر و وخیم مثل سندرم استیون جانسون یا TEN پیشرفت کند.

در TEN (نکروز توکسیک اپیدرم)، نکروز در کل ضخامت اپیدرم دیده می شود. (شکل شدید بیماری)

درماتوزهای التهابی مزمن

♦ پسوریازیس

یک واکنش التهابی وابسته به سلول های T است که اساس آن خودایمنی است.

درگیری پوست همراه با ناخن ها دیده می شود. ضایعه نمادین آن یک پلاک صورتی با حدود مشخص با پوسته های سفید- نقره ای با اتصال ضعیف است.

ایجاد ضایعات پسوریاتیک به دنبال ترومای موضعی: فنومن کوینر

در بررسی میکروسکوپی، اکانتوز، طولیل شدن منظم پایی های درمی (با نمایی شبیه لوله های آزمایش در یک ردیف)، کاهش ضخامت لایه گرانولار اپیدرم و پاراکراتوز دیده می شود.

همچنین صفحات سوپرپاپیلری (بخشی از اپیدرم که نوک پایلاهای درم را می پوشاند) نازک شده و عروق خونی پیچ خورده و گشاد پایلاها با کندن پلاک ها به راحتی خونریزی می کنند. به این نقاط کوچک و متعدد خونریزی، علامت

آزیپتز (Auspitz's sign) گفته می شود.

نوتروفیل ها تجمعات کوچکی را در نواحی اسپونژیوتیک اپیدرم سطحی و لایه شاخی پاراکراتوتیک تشکیل می دهند.

تغییرات مشابهی در عفونت های قارچی سطحی دیده می شود. (برای افتراق از رنگ آمیزی اختصاصی باید استفاده کرد)

◆ لیکن پلان

مشخصه‌ی آن پاپول و پلاک مسطح، چندوجهی، ارغوانی رنگ و خارش دار است.
(6p → Pruritic- purple-polygonal- planar-papules and plaque)
این پاپول‌ها توسط نقاط یا خطوط سفیدرنگ به نام **استریای ویکهام** مشخص می‌شوند. به علت پاسخ ایمنی سیتوتوکسیک با واسطه‌ی $T\ CD_8^+$ است.

در بررسی بافت‌شناسی، ارتشاح ممتد لنفوسیت‌ها به صورت band-like در طول محل اتصال درم و اپیدرم زیگزاگی دیده می‌شود که به آن **نمای دندان‌اره‌ای (Saw toothing)** می‌گویند. در این ناحیه کراتینوسیت‌های بازال دچار نکروز و دژنراسیون می‌شوند. افزایش ضخامت لایه گرانولر نیز دیده می‌شود که در داخل این لایه هسته دیده نمی‌شود. همچنین برخی از سلول‌های بازال در پاسخ به آسیب، اندازه و شکلی مشابه سلول‌های بالغ‌تر لایه خا‌ردار می‌یابند که به آن **Squamization** گفته می‌شود. سلول‌های بازال نکروزه و فاقد هسته چنانچه در درم پاییلری ملتهب دیده شوند به آنها **ایس‌ا‌م سیوات (Civatte bodies)** گفته می‌شود.

گرچه تغییرات فوق تا حدی شبیه تغییرات اریتم مولتی‌فرم است، اما لیکن پلان مزمن بوده و هیپرپلازی اپیدرم، هیپرگرانولوز (ضخیم شدن لایه دانه‌دار) و هیپرکراتوز نشان می‌دهد. لیکن پلان و اریتم مولتی‌فرم بیماری‌هایی هستند که منجر به interface Dermatitis می‌شوند. درگیری مخاط دهانی در لیکن پلان شایع است (به صورت پاپول‌های سفید رنگ مشبک)

◆ لیکن سیمپلکس کرونیکوس (مزمن):

مشخصه‌ی آن زبری پوست است و ناشی از آسیب‌های مکرر موضعی مثل خارش یا مالش مکرر پوست است. به اشکال ندولار آن **Prurigo nodularis** می‌گویند.

در نمای بافت‌شناسی آکانتوز، هیپرگرانولوز، هیپرکراتوز، طویل شدن **Rete Ridges** و فیبروز درم پاییلاری دیده می‌شود.

به دلیل ایجاد ضایعه برجسته، اریتماتو و پوسته‌دار ممکن است با نتوپلاسم کراتینوسیت (SCC) اشتباه شود.

درماتوزهای عفونی

Impetigo (زرد زخم) که شایع‌ترین عامل آن استافیلوکوک اورئوس و با شیوع کمتر استرپتوکوک پیوژن است. فرم بولوس آن میتواند بیماری تاولی خود ایمنی را تقلید کند. ضایعه بزرگ با دلمه‌ی زردرنگ عسلی در اطراف دهان و بینی یا اندام ایجاد می‌شود.

مشخصه‌ی آن تجمع نوتروفیل‌ها زیر لایه شاخی است که منجر به یک پوسچول ساب کورنئال می‌شود. در رنگ آمیزی گرم کوکسی در اپیدرم دیده می‌شود.

✓ **عفونت‌های قارچی سطحی** با ارتشاح نوتروفیل اپیدرم همراهند.

✓ **عفونت‌های قارچی عمقی** منجر به واکنش‌های گرانولومایی می‌شوند.

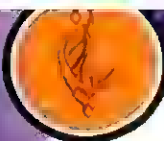
✗ **نکته:** رنگ آمیزی PAS (قرمز) و GMS یا گوموری متنامین سیلور (سیاه) برای قارچ میتوانند کمک کننده باشند. عفونت‌های سطحی منجر به ایجاد ماکول‌های قرمز خارش‌دار پوسته ریزنده می‌شوند و می‌توانند ظاهر حلقوی (annular) داشته باشند و شبیه به پسوریازیس یا اکزما باشند.

زگیل‌ها (Wart)

ضایعات تکثیری سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی هستند. این ضایعات عمدتاً توسط انواع کم فطر HPV مثل ۶ و ۱۱ ایجاد می‌شوند.

خصوصیات بافت‌شناسی مشترک زگیل‌ها عبارتند از:

- هیپرپلازی اپیدرم که ماهیت موج دارد (هیپرپلازی پاییلوماتوز اپیدرمی)
- کوپیلوسیتوز (هاله روشن دور هسته سلول‌ها در لایه سطحی اپیدرم)
- گاه گرانول‌های کراتوهایالن برجسته و تجمعات پروتئینی سیتوپلاسمی اتوزینوفیلیک مضرس که نشانه اختلال پلوغ می‌باشد.



نکته: پمفیگوس بارداری زیرگروهی بالینی مجزا از این دسته است.

درماتیت هریتی فرم

- همراه با حساسیت به گلوتن و بیماری سلیاک (آنتی بادی IgA علیه گلوتن غذایی)
- در بالین پاپول ها و وزیکول های گروهی شدیداً خارش دار دو طرفه قرینه در سطوح اکستنسور مثل آرنج مشاهده می شود.
- مشخصه بافت شناسی: تجمع نوتروفیل به صورت میکروآبسه های کوچک در نوک پاپی های درم همراه با تشکیل تاول ساب اپیدرمی
- در ایمونوفلورسانس: رسوبات گرانولر IgA در نوک پاپی های درم مشاهده می شود.

تومورهای پوست

ضایعات خوش خیم و پیش بدخیم

کراتوز سبورئیک

در تعداد زیادی از این تومورها جهش گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF R3) دیده شده است.
مشخصه ی ظاهری آن پلاک های گرد، آگزوفیتیک و سکه مانند با ظاهر مخملی و چسبنده قهوه ای رنگ روی تنه افراد مسن است.

در بررسی بافت شناسی، صفحات سلول های کوچک شبیه سلول های لایه بازال (بازالوئید) و گاه حاوی ملانین (مستول رنگ قهوه ای ضایعه) دیده می شود. همراه با آن تشکیل کیست های کراتینی (horn cyst)، کیست های کاذب شاخی (Pseudohorn cyst) و هیپرکراتوز از خصوصیات مشخصه بیماری هستند.

نکته: ظهور تعداد زیادی از آنها می تواند تظاهر پارائتوپلاستیک آدنوکارسینوم (خصوصاً معده) باشد که علامت Lesser Trelat گفته می شود.

کراتوز آکتینیک (Solar keratosis)

یک ضایعه پیش بدخیم است که پرائر آسیب DNA ناشی از UV نور خورشید ایجاد می شود و با جهش در ژن TP53 مرتبط است.
در پوست در معرض آفتاب، دیده می شوند که رنگ برنزه-قهوه ای یا قرمز با قوامی شبیه کاغذ سنباده دارند.

بیماری های تاولی یا بولوس اولیه

وجه مشخصه آنها، تشکیل بلیستر در سطوح مختلف پوست است. انواع آنها شامل پمفیگوس (ولگاریس - فولیاسه)، بولوس پمفیگوئید و درماتیت هریتی فرم می باشد.

پمفیگوس

پمفیگوس یک بیماری تاولی خودایمنی است که در اثر از بین رفتن اتصالات طبیعی بین سلولی موجود در اپیدرم و اپی تلیوم سنگفرشی مخاطی به وجود می آید.

- سه نوع اصلی: ولگاریس (شایعترین)، فولیاسه، پارائتوپلاستیک (همراه با بدخیمی داخلی)
- به دلیل واکنش افزایش حساسیت نوع II (واسطه آنتی بادی: IgG علیه دسموزوم بین کراتینوسیت ها) ایجاد می شود.
- در ایمونوفلورسانس: رسوبات بین سلول های کراتینوسیت از نوع IgG شبیه تور ماهیگیری دیده می شود
- در بالین تاول های شل و سطحی در زیر بغل، کشاله ران و صورت که به راحتی پاره و زخم، دردناک و عفونی می شود
- درگیری مخاط در ولگاریس شایع است (فولیاسه محدود به پوست است)

در بافت شناسی آکانتولیز (لیز شدن اتصال بین سلولی کراتینوسیت های اپیدرم) دیده می شود و به دنبال آن تاول داخلی اپیدرمی ایجاد می شود. تفاوت میان ولگاریس و فولیاسه: ولگاریس - تاول بلافاصله بالای لایه بازال (سوپر بازال) و فولیاسه - تاول در اپیدرم سطحی و زیر لایه ی شاخی (ساب کورنئال)

نکته: به دنبال داروها، پمفیگوس از نوع فولیاسه است (نه ولگاریس)

پمفیگوئید تاولی (بولوس)

- در اثر اتوآنتی بادی IgG علیه همی دسموزوم (اتصال درم و اپیدرم در محل غشای پایه) ایجاد می شود.
- در ایمونوفلورسانس: رسوب خطی IgG در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می شود
- در بالین تاول های سفت که به راحتی پاره نمی شود، ایجاد می شود.

مشخصه بافت شناسی: تاول بزرگ ساب اپیدرمال - اپیدرم فاقد آکانتولیز است (سقف تاول پوشیده از اپیدرم تمام ضخامت: افتراق از پمفیگوس)

کارسینوم سلول بازال (BCC)

شایع‌ترین تومور پوستی است که اغلب در مناطق در معرض آفتاب دیده می‌شوند.

مهمترین مشخصه مولکولی آن جهش حذف عملکرد در

PTCH 1 است (سندرم گورلین به دلیل جهش ارثی ژن PTCH 1 با خطر بالای BCC است).

BCC مشابه SCC، در افراد دچار نقص ایمنی و نقص در ترمیم DNA (نه به اندازه SCC) بیشتر دیده می‌شود. همچنین جهش در P53 نیز شایع است.

این تومور در ظاهر به صورت پاپول یا ندول‌های مرواریدی شکل حاوی عروق تلانژکتاتیک در سطح است.

BCC از سلول‌های شبیه لایه بازال اپیدرم با سیتوپلاسم اندک و هسته‌های کوچک پررنگ مشتق می‌شود و صفحات، طناب‌ها یا جزایر سلول‌های بدخیم در ماتریکس استرومایی فیبروتیک یا موسینی قرار دارند. هسته‌های سلول‌های ماسه‌ای تومور نمای نردبانی یا palisading ایجاد می‌کنند و به صورت کاذب یک شکاف بین سلول‌های تومورال و استرومای مجاور ایجاد می‌شود. (Cleft artifact)

نکته: BCC از سلول‌های بازال پوست و فولیکول مو منشأ می‌گیرد بنابراین در سطوح مخاطی دیده نمی‌شود.
نکته: ضایعات BCC تهاجم لوکال گسترده به استخوان و ... داشته اما متاستاز دوردست نادر است.

خال‌های ملانوسیتی

به هر نئوپلاسم خوش خیم مادرزادی یا اکتسابی ملانوسیت‌ها گفته می‌شود. بر اثر جهش‌های سوماتیک اکتسابی عملکرد در BRAF یا RAS ایجاد می‌شوند.

خال‌های ملانوسیتی شایع پاپول‌های کوچک (>5mm) برنزه تا قهوه‌ای رنگ با پیگمنتاسیون یکنواخت و حاشیه‌ی گرد و مشخص هستند.

در بررسی مورفولوژی، آتیپی سلولی در پایین‌ترین

لایه‌های اپیدرم (نه در کل ضخامت اپیدرم که معادل با کارسینوم درجا است) مشاهده می‌شود. همچنین در اپیدرم پاراکراتوز نیز دیده می‌شود.

در درم، الاستوز آفتابی، شامل رشته‌های الاستیک آبی - خاکستری ضخیم ناشی از آسیب مزمن با آفتاب و ارتشاح لنفوسیتی دیده می‌شود.

کارسینوم سلول سنگفرشی پوست (SCC)

• ریسک فاکتورها:

(۱) محیطی (سرکوب ایمنی به خصوص در گیرندگان پیوند (به علت همراهی با HPV)، کارسینوزن‌های محیطی مثل قیر، زخم‌های مزمن بهبود نیافته، اسکار سوختگی قدیمی، آرسینک و اشعه یونیزان

(۲) ژنتیکی

✓ جهش P53 (ناشی از اشعه UV)

✓ جهش HRAS (ناشی از اشعه UV)

✓ بیماری‌های گزودرما اپیگمنتوزوم

SCC ممکن است از کارسینوم درجا منشأ گیرد.

در بررسی مورفولوژی، کارسینوم درجا، آتیپی سلولی و دیسپلازی در همه لایه‌های اپیدرم دیده می‌شود اما تهاجم به غشای پایه وجود ندارد.

در بررسی مورفولوژیک کارسینوم سنگفرشی مهاجم، درجاتی مختلف از تمایز، از سلول‌های سنگفرشی چندضلعی همراه با کراتینیزاسیون وسیع (ایجاد مروارید کراتینی) تا سلول‌های گرد و آناپلاستیک، کراتینیزاسیون محدود و سلولی (دیس کراتوز) و کانون‌های نکروز ممکن است دیده شود.

نکته: تومورهایی که در زمینه کراتوز اکتینیک رخ دهند رفتار تهاجمی کمتری دارند.

تومورهایی که در زمینه اسکار سوختگی، زخم و پوستی که در معرض آفتاب نبوده ایجاد می‌شوند و SCC‌های مخاطی (مشتق از دهان، ریه، مری) رفتار مهاجم‌تری دارند.

در موارد کاملاً تمایز یافته SCC، مرواریدهای کراتینی و پل‌های بین سلولی دیده می‌شود.

خال‌های ملانوسیتی انواع مختلفی دارند:

خال پیوستگانه (Junctional nevus): که در آن‌ها آشیانه‌های ملانوسیتی در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود.

خال ترکیبی (Compound nevus): علاوه بر وجود آشیانه‌های سلول‌های خال در محل اتصال درم و اپیدرم، این آشیانه‌ها در درم نیز جای می‌گیرند.

خال درمی (dermal nevus): در این نوع خال، آشیانه‌های اپیدرمی محو شده و فقط در درم آشیانه‌های سلول‌های خال دیده می‌شود. خال‌های ترکیبی و درمال برجسته و خال‌های پیوستگانه صاف می‌باشند.

در بافت‌شناسی خال ملانوسیتی معمولی: سلول‌های ملانوسیتی گرد تا بیضی یک شکل و گرد، با هستک نامشخص و فقدان میتوز یا میتوز اندک دیده می‌شود.

در بررسی بافت‌شناسی:

در اپیدرم، هیپرپلازی لنتیژینوس ملانوسیتی (ملانوسیت‌های غیرطبیعی منفرد جانشین لایه سلولی بازال طبیعی می‌شوند)، همراه با بزرگی یا ادغام آشیانه‌های سلول‌های خال و قرارگیری آن‌ها در طول محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود. همچنین **آکپیتی سیتولوژیک (دوم)** (و نه در همه سلول‌ها) به صورت هیپرکرومازی (هسته‌های پررنگ)، هسته‌های زاویه دار و نامنظم دیده می‌شود. در درم سطحی، سه خصوصیت دیده می‌شود:

۱- ارتشاح لنفوسیت

۲- ریزش پیگمان ملانین (melanin incontinence) به صورت خروج پیگمان ملانین و فاگوسیتوز آنها توسط ماکروفاژهای درمی
۳- نوعی فیبروز خطی که آشیانه‌های ملانوسیتی اپیدرمی را احاطه می‌کند (فیبروز لایه لایه).

نوع فامیلیال خال دیسپلاستیک: خطر ابتلای بالاتر به ملانوم نسبت به نوع تک گیر.

نکته: اکثر ملانوم‌ها اولیه بوده و از خال قبلی منشأ نمی‌گیرند.

ملانوم

در پوست، مخاطات، مری، چشم و مننژ دیده می‌شود.

• عوامل خطر ساز ملانوم:

مهمترین ریسک فاکتور آن همانند سایر بدخیمی‌های پوستی آسیب به DNA در اثر تماس با UV به ویژه پوست روشن است.

• تغییرات ژنتیکی:

- استعداد ارثی ملانوم خانوادگی در اثر جهش رده زایا در جایگاه 9P21 (CDKN2 A) محل ژن P16
- توالی تغییرات DNA طی ملانوم در کل در اثر تماس با نور خورشید:

۱. واقعه‌ی اولیه جهش فعال کننده در ژن‌های BRAF یا RAS (شبیه خال معمولی)

۲. از دست رفتن عملکرد CDKN2 A و ژن سرکوبگر تومور P16

۳. نهایتاً جهش ژن‌های سرکوبگر P53 و PTEN (توانایی متاستاز)
- تغییر مولکولی متفاوت ملانوم در مناطق بدون تماس با نور آفتاب (مثل مخاط): جهش کسب عملکرد در KIT

♦ خال دیسپلاستیک

• از نظر بالینی دارای ویژگی‌های زیر است و خطر بالاتر ابتلا به ملانوم را دارند:

۱. عدم تقارن (حاشیه‌ی نامنظم)

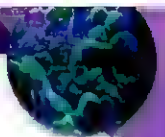
۲. سطوح نامنظم (ریگی شکل)

۳. رنگ متغیر (پیگمانتاسیون variegation)

۴. دیامتر < 6mm

شیوع خال‌های دیسپلاستیک در سطوح در معرض و یا عدم معرض نور خورشید یکسان می‌باشد.

جهش‌های فعال کننده در RAS یا BRAF در خال‌های دیسپلاستیک نیز ایجاد می‌شوند.



- در ملانوم دو مرحله رشد شعاعی (Radial) و عمودی (Vertical) وجود دارد:

✓ **مرحله رشد شعاعی:** زودرس است ابتدا گسترش جانبی ملانوسیت‌ها در مرز بین درم و اپیدرم (هایپرپلازی لنتیجینوس) و سپس رشد شعاعی داخل اپیدرم (Insitu) رخ می‌دهد.

✓ **فاز رشد عمودی:** با گذشت زمان، ملانوم به صورت عمودی به عمق درم رشد می‌کند و فاقد بلوغ سلولی بوده و به صورت ندول در ظاهر دیده می‌شود. در این مرحله متاستاز رخ می‌دهد.

- فاکتورهایی که احتمال متاستاز در ملانوم را افزایش می‌دهند:

۱. افزایش ضخامت برسلاو (Breslow thickness): عمق تهاجم ندول (از سطح لایه گرانولر تا پائین‌ترین نقطه تومور در فاز ورتیکال)

۲. میتوز بالا

۳. وضعیت غده لنفاوی نگهبان با بیوپسی (Sentinel node)

۴. عدم برانگیختن پاسخ ایمنی موضعی

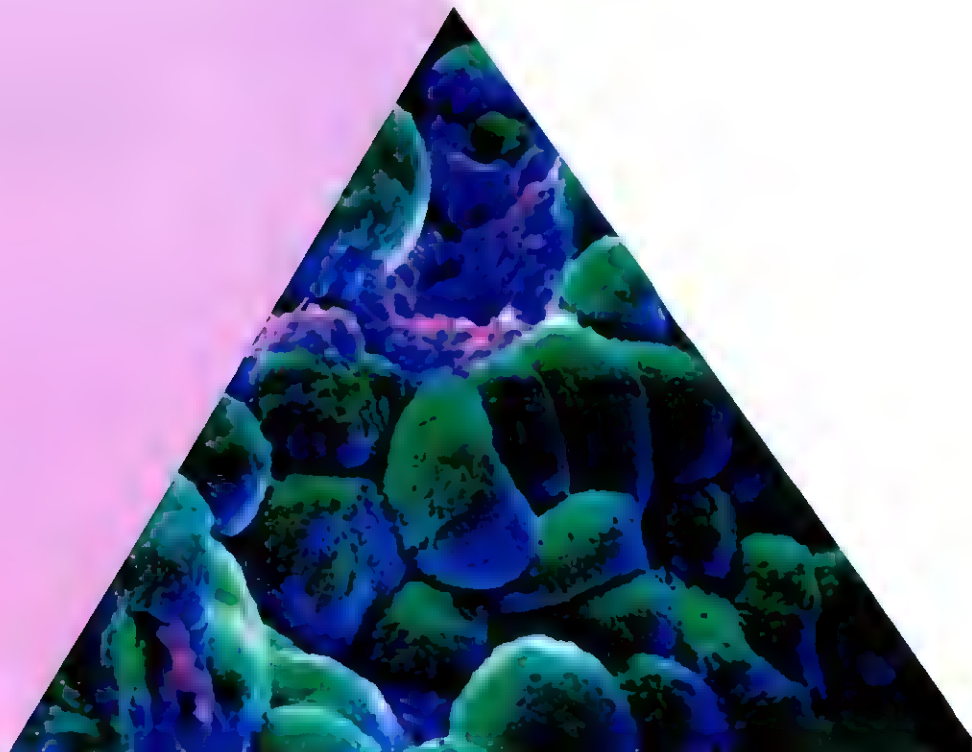
در بررسی بافت‌شناسی، سلول‌های ملانومی از سلول‌های خال بزرگتر بوده دارای هسته‌های درشت با حدود نامنظم، کروماتین متراکم در مجاور غشای هسته و **هستک‌های انوزینوفیل برچسته (cherry red)** می‌باشند که به صورت آشیانه‌های اپیدرمی (رشد افقی) و ندول‌های شبیه بالن (رشد عمودی) در درم دیده می‌شوند.

✍ **نکته:** مهمترین علامت بالینی در ملانوم، تغییر رنگ یا اندازه یک ضایعه پیگمانته است.

✍ **نکته:** علائم بالینی هشداردهنده ملانوم: بزرگ شدن سریع یک خال قبلی، ایجاد خارش یا درد، وقوع یک ضایعه پیگمانته جدید در بزرگسالی، نامنظمی کناره‌های یک ضایعه پیگمانته، مشاهده رنگ‌های مختلف در یک ضایعه.

سیستم عصبی مرکزی

فصل دوم



تومورهای CNS

در کودکان اغلب تومورهای مغزی از حفره خلفی منشأ می‌گیرند در حالی که در بالغین تومورها معمولاً در ناحیه فوق چادرینه‌ای قرار دارند. تومورهای CNS دارای ضایعات پیش بدخیم و یا *insitu* مانند سایر کارسینومها نیستند. متاستاز این تومورها به خارج از CNS به ندرت رخ می‌دهد.

انواع تومورهای CNS

(A) اولیه

○ منشأ گلیال (تومورهای پارانشیم مغز)

- ✓ آستروسیتوم
- ✓ الیگودندروگلیوم
- ✓ اپاندیموم

○ منشأ نورونی

- ✓ سنترال نوروسیتوم
- ✓ گانگلیوگلیوما
- ✓ DENT

○ متفرقه

- ✓ نئوپلایم با تمایز اندک (مدولوبلاستوم)
- ✓ تومور germ cell
- ✓ لنفوم اولیه CNS

(B) ثانویه

متاستاز به پارانشیم مغز از: ریه (شایعترین)، پستان، ملانوم
متاستاز به دور از: ریه، پستان، پروستات

گلیومها

آستروسیتوم

شایعترین تومور اولیه مغز در بالغین است که در دهه ۴-۶ شایعتر است. بیماران با علائمی چون سردرد، تشنج و نقایص نورولوژیک مراجعه می‌کنند. معمولاً نیمکره‌های مغز را درگیر می‌کند. در بررسی بافت‌شناسی، آستروسیتوم منتشر بر اساس درجه تمایز به سه گروه تقسیم می‌شود که با سیر بالینی و پروگنوز بیماری تطابق دارد:

آستروسیتوم درجه II و III تومورهای ارتشاحی، خاکستری و با حدود نامشخص می‌باشند.

۱) آستروسیتوم منتشر (diffuse) (درجه II)

در بررسی میکروسکوپی، مشخصه آن افزایش خفیف تا متوسط در تعداد هسته‌های سلول‌های گلیال، درجاتی از پلئومورفیسم هسته‌ای و شبکه‌ای از استتاله‌های آستروسیتی GFAP مثبت (پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال) می‌باشد. مرز میان بافت نئوپلاستیک و طبیعی مغز ناواضح است.

جهش در ژن‌های ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) در آستروسیتوم درجه II و الیگودندروگلیومها دیده می‌شوند.

۲) آستروسیتوم آنپلاستیک (درجه III)

در بررسی بافت‌شناسی، تراکم سلولی و پلئومورفیسم بیشتری دارند و افزایش میتوز نشان می‌دهند. نکروز و پرولیفراسیون اندوتلیوم عروق خونی ندارد.

۳) گلیوبلاستوم (GBM)

علاوه بر یافته‌های بافت‌شناسی مشابه با

آستروسیتوم آنپلاستیک، دارای ویژگی‌های زیر

است:

۱) تکثیر عروق (عروق غیر طبیعی با نشت ماده حاجب در روش‌های تصویر برداری مشخص می‌شوند).

۲) نکروز با نمای pseudo palisading (نردبانی

کاذب): قرارگیری سلول‌های تومورال در اطراف مناطق نکروزه نمای فوق را به وجود می‌آورد.

این دو ویژگی منجر به افتراق آستروسیتوم آنپلاستیک از GBM می‌شود.

- ظاهر گلیوبلاستوم متغیر به صورت نقاط سفید همراه با نقاط نرم و زرد رنگ به دلیل نکروز همراه با دژنراسیون سیستمیک و خونریزی می‌باشد.

**اپاندیموم**

در دو دهه اول زندگی عمدتاً داخل بطنی (معمولاً نزدیک بطن چهارم) است و در بزرگسالان عمدتاً در نخاع دیده می‌شود و در **زمینه نوروفیبروماتوز نوع ۲ شایع است.**

در بررسی ماکروسکوپی، اپاندیموم‌های واقع در بطن چهارم از کف بطن‌ها منشأ می‌گیرند.
در بررسی میکروسکوپی، سلول‌هایی با هسته منظم و گرد تا بیضی با کروماتین گرانولر فراوان دیده می‌شود، که در زمینه ی فیبریلر (رشته‌ای) واقع شده‌اند.
گاه سلول‌های تومورال دور همدیگر جمع شده (روزت (Rosette) تشکیل می‌دهند.
یافته شایعتر دیگر تجمع سلول‌های مزبور در اطراف عروق به صورت Perivascular pseudo rosette می‌باشد و فضای متشکل از زوائد سلول‌های توموری بین سلول‌ها و رگ دیده می‌شود.

تومورهای نوروئی**نوروسیتوم مرکزی (Central neurocytoma)**

نئوپلاسم با منشأ نوروئی است که در داخل یا مجاورت بطن‌ها (معمولاً بطن سوم یا بطن طرفی) یافت می‌شود. تومور معمولاً Low grade است و مشخصه بافت شناسی آن، هسته‌های گرد و یک شکل (مشابه الیگودندروگلیوم) همراه با جزایر نورویی می‌باشد.

گانگلیوگلیوم (Ganglioglioma)

تومورهایی با رشد کند که متشکل از دو جزء گلیال (مشابه آستروسیتوم low grade) و نورون بالغ هستند و معمولاً همراه با تشنج هستند.

تومورهای نوروایی قلیال دیس امبریوپلاستیک**(DENT)**

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
از تومورهای low grade با رشد آهسته در دوران کودکی است که با تشنج ظاهر می‌شود.

ضایعه عمدتاً سطحی و کورتیکال در لوب تمپورال است. از نظر میکروسکوپی نورون‌های گرد به صورت ستونی استقرار یافته و نورون‌های شناور (floating neurons) در یک زمینه میگزوئید مشهودند.

آستروسیتوم پیلوسیتیک

تومورهای نسبتاً خوش خیم، عمدتاً در کودکان و جوانان هستند. اغلب در مخچه و گاه در بطن سوم، مسیرهای اپتیک دیده می‌شوند. کیستیک است و اغلب یک ندول جداری دارد.

در بررسی میکروسکوپی، تومور از سلول‌های دو قطبی دارای استپله‌های بلند، نازک، مو مانند (زوائد پیلوسیتیک) به وجود آمده است که از نظر GFAP در رنگ آمیزی ایمونو هیستوشیمی مثبت می‌باشند. بعلاوه، الیاف (رنتال، اجسام گرانولارائوزینوفیل و کیست‌های کوچک نیز دیده می‌شود. معمولاً میتوز و نکروز مشاهده نمی‌شود.

نکته: فاقد جهش‌های IDH می‌باشند. عمدتاً دارای جهش BRAF می‌باشند.

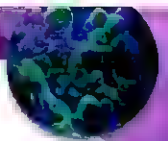
الیگودندروگلیوم

در دهه ۴۰ و ۵۰ زندگی شایع‌ترند. از علائم بالینی شایع بیماران تشنج می‌باشد. شایعترین محل آن در نیمکره‌های مغزی (فرونتال و تمپورال) است.

شایعترین یافته ژنتیک شامل حذف همزمان قطعات کروموزوم 1p, 19q می‌باشد.

در نمای ماکروسکوپی تومورهای ارتشاحی، خاکستری و ژلاتینی بوه و ممکن است با کلسیفیکاسیون همراهی داشته باشد.

الیگودندروگلیوم خوب تمایز یافته (درجه II) در بررسی میکروسکوپی، صفحات سلول‌های منظم یا هسته کروی و کروماتین گرانولار ظریف دیده می‌شود که هسته توسط هاله شفاف از سیتوپلاسم احاطه شده است. بعلاوه شبکه ظریفی از مویرگ‌های آناستوموز دهنده نیز در تومور دیده می‌شود. فعالیت میتوتیک اندک است. کلسیفیکاسیون در حدود ۹۰٪ دیده می‌شود (مهم)
الیگودندروگلیوم آناپلاستیک زیرگروهی مهاجم است که تراکم سلولی بیشتر، آناپلازی هسته‌ای و فعالیت میتوزی بالاتری دارد.



تومورهای ژرم سل (سلول زایا)

در دو دهه اول زندگی ایجاد می‌شوند و در جنس مذکر بسیار فراوان‌ترند. germ cell tumorهای اولیه مغزی در امتداد خط وسط، عمدتاً در مناطق پینه آل و سوپراسلار ایجاد می‌شوند و در بسیاری از خصوصیات با همتای گنادی خود مشابهت دارند. شایعترین تومور اولیه سلول زایا در CNS، ژرمینوم است که شبیه سمینوم بیضه می‌باشد.

مننژیوم (Meningiomas)

عمدتاً در بالغین و با علائم مبهم و موضعی دیده می‌شود. به صورت توده‌هایی با حدود مشخص که به سخت شامه متصل هستند. در صورت ابتلا به مننژیوم‌های متعدد، بخصوص در همزایی با شوانوم عصب هشتم یا تومورهای گلیال باید وجود نورو فیبروماتوز تیپ ۲ (NF2) مطرح شود. البته حدود ۵۰٪ مننژیوم‌هایی که با NF2 همراه نیستند، جهش‌های در ژن NF2 واقع بر بازوی بلند کروموزوم ۲۲ (22q) را نشان می‌دهند.

مهمترین نماهای پاتولوژی در مننژیوم:

۱. سلول‌ها به صورت گردبادی (Whorled) قرار گرفته‌اند
۲. Psammoma body
۳. ترشحات انوزینه‌فیلی PAS مثبت
- مننژیوم درجه یک (نمای معمول)
- مننژیوم درجه دو (آتیپیک): افزایش سلولاریتی، میتوز، رشد بدون الگوی گردبادی، هسته بزرگ، نکروز / همراه با رشد لوکال تهاجمی و عود بالاتر
- مننژیوم درجه سه (آنپلاستیک یا بدفیم): بسیار مهاجم، شبیه سارکوم یا کارسینوم درجه بالا، با میتوز بسیار بالاتر از نوع آتیپیک.

تومورهای متاستاتیک CNS

عمدتاً از نوع کارسینوم هستند به صورت توده‌هایی با حدود مشخص عمدتاً در محل پیوستگاه ماده سفید و خاکستری دیده می‌شوند. مرز بین تومور و پارانشیم مغز مشخص است و اطراف آن ادم و گلیوز واکنشی دیده می‌شود. شایعترین منشأ متاستازها: ریه، پستان، پوست (ملانوم)، کلیه و گوارش متاستازها یک چهارم تا یک دوم تومورهای داخل مجمله را تشکیل می‌دهند.

نئوپلاسم‌های رویانی (اولیه)

مدولوبلاستوم

شایعترین نئوپلاسم ابتدایی نورونی - گلیالی دستگاه عصبی است که از نورواکتودرم مشتق می‌شود. اغلب در کودکان و منحصراً در مخچه دیده می‌شود.

مدولوبلاستوم پینسار (پرسلول) است و دارای صفحاتی از سلول‌های آنپلاستیک (Small blue) می‌باشد. (سلول-های کوچک با هسته پررنگ و سیتوپلاسم اندک) اغلب در بین سلول‌های توموری Homer wright Rosette دیده می‌شود (قرارگیری سلول‌های تومورال اطراف ناحیه نورویل مرکزی) - میتوز فراوان است.

نکته: مدولوبلاستوم به شدت بدخیم بوده (پروگنوز بد) اما نسبت به اشعه بسیار حساس است.

سایر تومورها

لنفوم اولیه CNS

اغلب به صورت لنفوم سلول B بزرگ منتشر رخ می‌دهد. لنفوم CNS شایعترین نئوپلاسم CNS در افراد دچار نقص ایمنی است که تقریباً همیشه با عفونت EBV همراه است. بعد از ۶۰ سالگی (افراد مسن) شایعتر است.

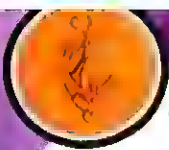
وجه افتراق لنفوم اولیه CNS از لنفوم متاستاتیک به مغز (ثانویه):

۱. در نوع اولیه ندول‌های متعدد توموری درون پارانشیم مغز وجود دارد و درگیری خارج از CNS غیرمعمول است
۲. نوع ثانویه معمولاً پارانشیم مغز را درگیر نمی‌کند. (معمولاً درگیر CSF یا مننژ).

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های بدخیم از نوع سلول B بزرگ تمایل به قرارگیری در اطراف عروق و بطن‌ها دارند. تومورهای مرتبط با EBV حاوی مناطق وسیعی از نکروز هستند.

لنفوم نسبت به تومورهای گلیال حدود نسبتاً واضح‌تر دارد، اما به اندازه متاستازها مجزا نمی‌باشند.

نکته: مارکر CD20 جهت تأیید سلول‌های B کمک کننده است.



سندرم‌های توموری خانوادگی

♦ بیماری فون هیپل لیندو:

اختلال ژنتیکی: ژن سرکوبگر VHL، (پروتئین VHL، آنژیوژنز در پاسخ به هیپوکسی را کنترل می‌کند)

اختلالات بالینی: همانژیو بلاستوم مخچه و رتین و کمتر در ساقه مغز و نخاع - کیست در کبد، کلیه، پانکراس و افزایش احتمال RCC دو طرفه.

همانژیوبلاستوم، تظاهر نورولوژیک اصلی بیماری است که در ظاهر به صورت تئوپلاسم بسیار پرعروق به صورت ندول جداری در کیست بزرگ و پر از مایع دیده می‌شود. (شبیه آستروسنوم پیلوستیک) و در مخچه شایعتر است.

در بررسی میکروسکوپی، مخلوطی از مویرگ‌ها یا عروق کمی بزرگتر با جدار نازک همراه با سلول‌های استرومایی بینابینی واکوئوله و PAS مثبت و غنی از لیپید در بین آن‌ها دیده می‌شود.

♦ توبروس اسکلروز:

اختلالات ژنتیکی: یک سندرم اتوزوم غالب است.

(۱) ژن سرکوبگر TSC1 که هامارتین را کد می‌کند.

(۲) ژن سرکوبگر TSC2 که توبرین را کد می‌کند.

اختلالات بالینی: هامارتوم‌های کورتیکال CNS به نام **توبر** (به معنای گره) که با صرع همراهند، هامارتوم‌های ساب اپاندیمال که موجب هیدروسفالی انسدادی می‌شوند. آنژیومیولیپوم کلیوی، هامارتوم گلیال شبکه، لنفانژیومیوماتوز ریوی، رابدومیوم قلبی.

ضایعات جلدی شامل آنژیوفیبروم، ضخیم شدن چرم مانند پوست به صورت پلاک‌های موضعی (shagreen patches)، نواحی هیپوپیگمانته شبیه برگ درخت زبان گنجشک (ashleaf patches) و فیبروم زیر ناخن.

آستروسایتم غول آسای ساب اپاندیمال شایع است.

Tuberous Sclerosis

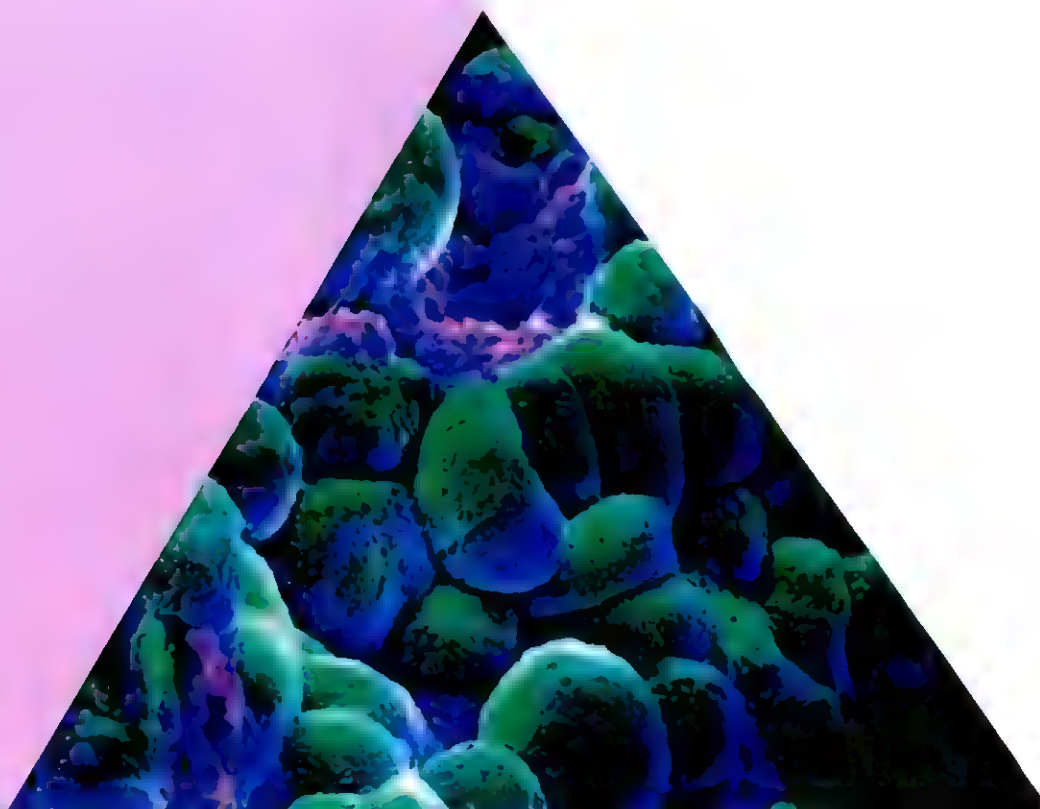
- A - Ashleaf spots
- S - Shagreen patches
- H - Heart rhabdomyosarcoma
- L - Lung hamartomas
- E - Epilepsy from cortical tubers
- A - Angiomyolipoma in kidney
- F - Facial Angiofibroma

در نمای ماکروسکوپی هامارتوم‌های کورتیکال سفت‌تر از قشر طبیعی و ظاهری شبیه سیب‌زمینی دارند که Tuber نامیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی، هامارتوم‌های کورتیکال از نورون‌های بزرگ در هم، بدون نظم و فاقد لایه بندی طبیعی قشر مغز تشکیل شده است که نمایی بینابین نماهای نورونی و سلول گلیال را بارز می‌کنند و دارای هسته بزرگ و زیگولار، هسته برجسته و سیتوپلاسم فراوان صورتی می‌باشند.

سیستم تناسلی مردانه

فصل سوم



سیستم تناسلی مردانه

کارسینوم زگیلی (Verucus carcinoma)

از انواع SCC است و وابسته به HPV نیست و الگوی رشد پاییلار دارد.

در بررسی مورفولوژی: بدون آتیپی سلولی است و حاشیه‌های عمیق، گرد و حبابی (bulbus) دیده می‌شود. در حالیکه SCC حاشیه‌های ارتشاحی و نامنظم همراه با آتیپی دارد.

نکته: به صورت موضعی تهاجم می‌کند اما متاستاز نمی‌دهد.

ضایعات Testis

کریپتورکیدیسم

عدم نزول بیضه به داخل اسکروتوم بعد از سن یک سالگی است. در حالت طبیعی: در ماه سوم بارداری نزول بیضه‌ها از حفره شکمی به داخل لگن رخ می‌دهد. در ۲ ماه آخر بارداری: نزول بیضه از لگن به اسکروتوم، اما الزاماً نزول کامل در بدو تولد رخ نمی‌دهد. در بیضه نزول نکرده، خطر عقیمی و بدخیمی (۳-۵ برابر) افزایش می‌یابد. در کریپتورکیدیسم یک طرفه، احتمال آتروفی و بدخیمی در گناد نزول کرده طرف مقابل، افزایش می‌یابد.

در بررسی مورفولوژی، ممکن است در ابتدای زندگی، بیضه‌ها دارای ابعاد طبیعی باشند. در سن ۶-۵ سالگی در صورت عدم درمان، آتروفی توبول‌ها دیده می‌شود و تا زمان بلوغ پیشرفت می‌کند. گاه کانون‌هایی از نئوپلازی سلول زایای داخل توبولی (Intra tubular germ cell neoplasia) نیز دیده می‌شود که می‌تواند منشأ تومورهای سلول‌های زایا (germ cell) باشد.

نئوپلاسم‌های آلت

پوشش این ناحیه از اپی‌تلیوم سنگفرشی است و بیش از ۹۵٪ نئوپلاسم‌ها از آن منشأ می‌گیرند.

نئوپلاسم‌های Penis:

- مهاجم: کارسینوم وروکوز، (سطحش نمای زگیلی دارد)، SCC
- Insitu: بیماری بوون

بیماری بوون (Bowen Disease)

کارسینوم درجا (CIS) در این ناحیه است و به صورت یک پلاک منفرد بر روی تنه آلت تناسلی قرار دارد.

در بررسی مورفولوژی: سلول‌های اپی‌تلیالی دیسپلاستیک بوده و میتوز پراکنده دیده می‌شود. اما نکته مهم سلامت غشای پایه است و سلول‌ها به استرومای زیرین تهاجم نمی‌کنند.

در ۱۰٪ موارد خطر تبدیل این بیماری به کارسینوم مهاجم سنگفرشی (SCC) وجود دارد.

کارسینوم سلول سنگفرشی در Penis

ریسک فاکتورهای آن عبارتند از:

- ✓ بهداشت ضعیف که منجر به مواجهه با کارسینوژن‌های موجود در اسمگما (smegma) می‌شود (ترشح غدد سباسه در زیر پره‌پوس)
- ✓ HPV نوع ۱۶ و ۱۸
- ✓ مردان ختنه نشده سیگاری و بالاتر از ۴۰ سال

در بررسی ماکروسکوپی: به صورت ضایعه‌ای پاپولار، کراسته و خاکستری رنگ در glans یا Prepuce دیده می‌شود که بعداً زخمی شده و ضایعه‌ای سفت، زخمی و با حدود نامشخص را ایجاد می‌کند.

در بررسی میکروسکوپی: به صورت معمول SCC کراتینیزه می‌باشد (شبیه سایر نقاط بدن)

موارد زیر نیز تغییرات آتروفیک بیضه مشابه با کریپتوکیدیسم دارند:

- ✓ ایسکمی مزمن
- ✓ تروما
- ✓ پرتودرمانی
- ✓ شیمی درمانی
- ✓ حالات هیپراستروژنیسم مثل سیروز

ضایعات التهابی

- **ارکیت و اپیدیدیمیت غیراختصاصی:** به صورت عفونت اولیه ادراری شروع شده و به بیضه گسترش می‌یابد. بیضه متورم و دردناک است و در بافت شناسی ارتشاح التهابی با **نوتروفیل فراوان** دیده می‌شود.
- **ارکیت در نتیجه‌ی عارضه‌ی اورپون:** در مردان بالغ شایعتر از کودکان است. در بافت شناسی عمدتاً ارتشاح التهابی **لنفوپلاسماسیتی** دیده می‌شود.
- **سل:** معمولاً با اپیدیدیمیت شروع شده و بیضه به طور ثانویه درگیر می‌شود. در بافت شناسی التهاب **گرانولوماتوز و نکروز پنیتری (کازو)** دیده می‌شود.

نئوپلاسم‌های بیضه

مهمترین علت بزرگی بدون درد و سفتی بیضه‌ها هستند. عوامل خطر عبارتند از:

- (۱) **کریپتورکیدیسم**
- (۲) **سندرم‌های مرتبط با دیس‌ژنری بیضه مثل testicular Feminization** (سندرم عدم حساسیت به اندروژن) و سندرم کلاین فلتز
- ناهنجاری‌های کروموزومی در تمام germ cell tumors** ایزو کروموزوم بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲ (۱۱۲p) می‌باشد.

چند نکته:

- ✓ احتمال خطر بدخیمی در برادران بیمار مبتلا به سرطان‌های بیضه افزایش می‌یابد. (سابقه‌ی فAMILI اهمیت دارد)
- ✓ وقوع سرطان در یک بیضه، خطر نئوپلازی در سمت مقابل را نیز افزایش می‌دهد.
- ✓ اغلب تومورهای بیضه از ضایعات درجا منشاء می‌گیرند که به صورت نئوپلاسم سلول زایای داخل توبولی مشخص می‌شود. این ضایعات در کریپتوکیدیسم و دیس‌ژنری بیضه‌ها ایجاد می‌شوند.
- ✓ ضایعات درجا (in situ) به صورت کانون‌هایی در بافت طبیعی

بیضه مجاور Germ cell tumors در همه موارد دیده می‌شود.

نئوپلاسم‌های بیضه به دو دسته‌ی کلی تقسیم می‌شود:

(۱) شایعترین نئوپلاسم بیضه Germ cell tumors

هستند، عملاً همگی بدخیم می‌باشند.

(۲) نئوپلاسم‌های Sex cord-stromal شامل سلول‌های

سرتولی یا لیدیگ یا سرتولی-لیدیگ، غیرشایع و اغلب خوش خیم‌ترند و بدلیل ترشح هورمونی، اختلالات اندوکرین ایجاد می‌کنند.

تومورهای سلول زایای بیضه (Germ Cells) به دو دسته

تومورهای سلول زایای سمینومی و غیرسمینومی

طبقه‌بندی می‌شوند.

سمینوم

۵۰٪ نئوپلاسم‌های Germ cells را به خود اختصاص می‌دهد. (شایعترین نئوپلاسم ژرم سل).

در بررسی میکروسکوپی: به صورت توده‌هایی بزرگ با حدود مشخص، خاکستری، سفید رنگ با قوام نرم هستند که از سطح برش بیضه بیرون می‌زنند.

در بررسی میکروسکوپی: صفحاتی متشکل از سلول‌های

بزرگ با حدود سلولی **مشخص**، سیتوپلاسم شفاف حاوی

گلیکوژن (PAS مثبت)، هسته‌های گرد با هستک واضح

دیده می‌شود که توسط بافت فیبرو به لُب‌های تقسیم

می‌شوند. در این تیغه‌های فیبری، **ارتشاح لنفوسیت** و گاه

التهاب گرانولومی دیده می‌شود.

در ۱۵٪ موارد سلول‌هایی شبیه سن سیتوتروفوبلاست نیز

وجود دارند که منشأ افزایش خفیف hCG در سمینوم هستند

نکات مهم:

• گاه در توده‌های سمینومی بزرگ نکروز انعقادی کانونی دیده می‌شود

اما خونریزی وجود ندارد. **فونریزی نشانه وجود یک جزء توموری**

غیرسمینومی سلول‌های زایاست.

• شایعترین محل متاستاز دیررس سمینوم‌ها، غدد لنفاوی ایلایک و

پارائورتیک می‌باشد.

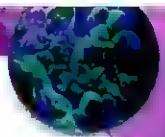
• **تومور مارکهای سمینوم بیضه LDH است، AFP ترشح**

نمی‌کند و در ۱۰٪ موارد hCG دیده می‌شود.

• سمینوم به رادیوتراپی کاملاً حساس است و به شیمی درمانی نیز

خوب پاسخ می‌دهند و مدت زمان طولانی به صورت موضعی باقی

می‌ماند و بهترین پروگنوز را دارد.



تومور اسپرماتوسیتیک

در گذشته سمینوم اسپرماتوسیتیک نامیده می‌شد ولی از نظر بالینی و بافت شناسی یک تشخیص مجزا است.

در بررسی بافت شناسی سلول‌های چندوجهی در اندازه‌های مختلف دیده می‌شود.

نکته: برخلاف سمینوم‌ها فاقد ارتشاح لنفوسیته، گرانولوم و سن سیتوتروفوبلاست هستند. با نئوپلازی داخل توبولی Germ cells همراه نیستند و متاستاز نمی‌دهند.

کوریوکارسینوم

در بررسی میکروسکوپی از صفحات سلول‌های مکعبی کوچک شبیه سیتوتروفوبلاست تشکیل شده‌اند که به طور نامنظم با سلول‌های سن سیتوتروفوبلاست بزرگ احاطه شده‌اند.

در رنگ آمیزی ایمونو هیستوشیمی، HCG در سیتوپلاسم سلول‌های سن سیتوتروفوبلاستی دیده می‌شود. در ۱۰۰٪ موارد افزایش سطح HCG سرم وجود دارد.

تراتوم

تراتوم: توموری که سلول‌های زایای نئوپلاستی در مسیر سلول‌های سوماتیک تمایز می‌یابند.

در شیرخواران و کودکان عمدتاً خالص (pure) و همگی خوش خیم هستند. در بالغین عمدتاً به صورت mixed با سایر تومورها و اغلب بدخیم هستند و بدون توجه به وجود عناصر بالغ تا نابالغ متاستاز می‌دهند.

در میکروسکوپی مجموعه‌ای ناهمگون و درهم از سلول‌ها یا بافت‌های مختلف عصبی، عضلانی، پوشش سنگفرشی (پوست)، تیروئید، پوشش برونش یا گوارشی دیده می‌شود که در یک استرومای فیبرو یا میگزوتید قرار می‌گیرند.

عناصر ممکن است بالغ (تراتوم mature) یا نابالغ شبیه بافت جنینی (تراتوم immature) باشند.

تومورهای ژرم سل Mixed

در سنین ۳۰-۱۵ سال شایعتر است و دارای الگوهای ترکیبی مختلفی می‌باشد که شایع‌ترین آنها، ترکیب تراتوم + کارسینوم امبریونال است.

در ۹۰٪ موارد افزایش سطح HCG و AFP سرم دیده می‌شود.

تفاوت تومورهای سمینومی و غیرسمینومی سلول زایا:

- سمینوم: تا مدت‌ها محدود به بیضه، متاستاز در مراحل دیرتر و عمدتاً لنفاوی (ایلیاک و پارائورت)
- غیرسمینومی: زودتر متاستاز می‌دهند. هم از طریق خون و هم لنفاوی و شایع‌ترین متاستاز خونی کبد و ریه است.

افزایش تومور مارک‌های سرمی:

✓ HCG: کوریوکارسینوم و سایر تومورهای حاوی

سن سیتوتروفوبلاست

✓ آلفا فیتوپروتئین: تومور کیسه زرده

✓ LDH: سمینوم

کارسینوم امبریونال

در بررسی میکروسکوپی: از توده‌های مهاجم با حدود نامشخص دارای کانون‌های نکروز و خونریزی تشکیل شده‌اند.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های نئوپلاستیک،

بزرگ بوده مدود سلولی نامشخص، سیتوپلاسم

بازوفیل، هسته‌های بزرگ با هستک برآمده دارند.

سلول‌ها، به صورت صفحه‌ای، ساختارهای غددی و گاه پاپیلری دیده می‌شوند

تومور کیسه زرده (تومور سینوس اندودرمال)

شایع‌ترین نئوپلاسم اولیه بیضه در کودکان زیر ۳ سال هستند و در این سن پروگنوز بسیار خوبی دارد. در بالغین اغلب به صورت Mixed همراه با کارسینوم امبریونال دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های اپی‌تلیال مکعبی

کوتاه تا استوانه‌ای، تشکیل ساختمان‌های صفحه‌ای، رتیکولار (شبه‌کای) غدد، پاپیلری و میکروسیتیک می‌دهند.

گاه سلول‌های تومورال در کنار یکدیگر جمع شده و

ساختارهایی شبیه گلمرول اولیه را یادآوری می‌کنند

که به آن امساله شیلر - دووال (Schiller - Duwall)

bodies گفته می‌شود. (مهم)

گلبول‌های هیالینی اتورینوفیلیک حاوی آلفا یک آنتی تریپسین و آلفا فیتوپروتئین در سیتوپلاسم سلول‌های تومورال مشهود می‌باشد. با افزایش سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین نیز همراه است.

هیدرلازی خوش خیم پروستات

این بیماری بسیار شایع بوده و شیوع آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. در ایجاد BPH، آندروژن‌ها نقش تقویت‌کننده دارند. DHT (دی‌هیدروتستوسترون) محرک هورمونی اصلی برای تکثیر اجزاء غددی و استرومایی به‌شمار می‌رود. که بواسطه‌ی آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز ۲ از تستوسترون در گردش ایجاد می‌گردد.

BPH تقریباً همیشه در قسمت دافلی نامیه‌ی بینابینی پروستات رخ می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپیکی: در سطح مقطع، ندولاریتی دیده می‌شود. (ندول‌های متعدد با حدود مشخص و برجسته)

در بررسی میکروسکوپیکی: تکثیر هر دو جزء غددی و استرومایی دیده می‌شود.

غدد هیپرپلاستیک متسع و مفروش از اپی‌تلیوم دولا، (بازال مسطح و استوانه‌ای بلند) دیده می‌شوند. گاه برآمدگی‌های پاییلاری نیز داخل غدد دیده می‌شود. غالباً مجاری غدد حاوی ماده پروتئینی غلیظ به نام آمسام آمیلاسه هستند.

استرومای تکثیر یافته فیبروعضلانی بین غدد دیده می‌شود.

کارسینوم پروستات

علل احتمالی کارسینوم پروستات:

(۱) آندروژن‌ها:

- ✓ سرطان پروستات در مردانی که پیش از بلوغ اخته شده‌اند ایجاد نمی‌شود.
- ✓ افزایش سطح سرمی آندروژن‌ها با افزایش خطر کنسر پروستات همراهی ندارد.

(۲) وراثت: افزایش خطر کارسینوم پروستات در بستگان درجه اول فرد مبتلا و برخی نژادها

(۳) عوامل محیطی

- ✓ شیوع بیشتر در مناطق جغرافیایی خاص
- ✓ رژیم غذایی غنی از چربی

(۴) تغییر ژنتیکی اکتسابی: ژن‌های الحاقی TMPRSS2-ETS در ۶۰-۴۰٪ سرطان‌ها

پروستات

از نظر آناتومیک به چهار منطقه پری اورتال، ناحیه مرکزی، ناحیه بینابینی (ترنزشنال) و ناحیه محیطی تقسیم شود.

از نظر بافت‌شناسی، از ساختارهای غددی مفروش از اپی‌تلیوم و لایه میوایی تلپال، واقع در استرومای همبندی تشکیل شده است.

ضایعات هیپرپلاستیک عمدتاً در مناطق پری اورتال و بینابینی دافلی و اغلب کارسینوم‌ها در نوامی محیطی دیده می‌شوند. در نتیجه اغلب کارسینوم‌ها در معاینه رکتال قابل تشخیص هستند.

پروستاتیت‌ها

تشخیص پروستاتیت بر اساس بیوپسی نیست زیرا یافته‌های آن غیراختصاصی است و بیوپسی از یک پروستات عفونی منجر به سپسیس می‌شود. استئنا پروستاتیت‌های گرانولومی است که برای رد کنسر حتما باید بیوپسی انجام شود.

(۱) پروستاتیت حاد باکتریال:

توسط عوامل ایجاد کننده UTI مثل باسیل‌های گرم منفی روده‌ای (مهمترین آنها اشرشیا E.Coli) ایجاد می‌شود.

(۲) پروستاتیت مزمن باکتریال

(۳) سندرم درد لگنی مزمن:

که به انواع التهابی (حضور لکوسیت در ترشح پروستات) و غیرالتهابی (بدون لکوسیت) تقسیم می‌شود.

(۴) پروستاتیت گرانولوماتو:

از انواع پروستاتیت مزمن است و به دلایل متعددی دیده می‌شود:

- ✓ شایعترین علت پروستاتیت گرانولوماتو، تزریق BCG جهت درمان کنسر سطحی مئانه است که از لحاظ بافت شناسی با سل پروستات غیرقابل افتراق است.
- ✓ پروستاتیت گرانولوماتو قارچی فقط در افراد دچار ضعف ایمنی دیده می‌شود.
- ✓ انواع پروستاتیت گرانولوماتو غیراختصاصی در اثر واکنش جسم خارجی به ترشحات مجرا و آسینی‌های پاره شده و نیز پس از جراحی پروستات (TURP) دیده می‌شود.

نکته: تنها نوع پروستاتیت است که به دلیل سفتی پروستات و افتراق از کانسر، بیوپسی صورت می‌گیرد.

STD

سیفلیس

در مبتلایان به HIV شایعتر است و احتمال درگیری اندام‌ها و نوروسیفیلیس بیشتر است.

توسط اسپیروکت تریپونما پالیدوم که تنها میزبان طبیعی آن انسان است ایجاد می‌شود.

تست‌های سرولوژی برای سیفیلیس			
تست‌های آنتی‌بادی غیر تریپونمایی		تست‌های آنتی‌بادی تریپونمایی	
RPR	VDRL	FTA-ABS	MHATP
(اندازه‌گیری آنتی کاردیولینین آنتی‌بادی)	سنجش آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن اختصاصی ارگانسیم		
۱-۲ هفته پس از ورود اسپیروکت مثبت می‌شوند.	۴-۶ هفته پس از ورود اسپیروکت مثبت می‌شوند		
۴-۶ هفته مثبت باقی می‌مانند با درمان تیترا آنها افت می‌کند و نهایتاً منفی می‌شوند	علیرغم دریافت درمان تا مدتی طولانی مثبت باقی می‌مانند		
احتمال مثبت کاذب بیولوژیک ۱۵٪؛ VDRL	احتمال مثبت کاذب کل نتایج: ۲٪		
مفید جهت غربالگری (در مرحله‌ی ثانویه قویا مثبت هستند و در مرحله‌ی ثالثیه منفی می‌شوند)	عمدتاً به منظور تأیید استفاده می‌شود (در موارد تست‌های غیر تریپونمایی مثبت)		

ضایعه پاتوگنومونیک سیفیلیس، اندرتریت تکثیری به همراه ارتشاح غنی از پلاسماسل است.

◆ سیفیلیس اولیه:

پس از طی دوره کمون (به‌طور متوسط ۲۱ روز)، ضایعه‌ای به نام شانکر در محل ورود میکروب در شریک جنسی دیده می‌شود.

شانکر در آغاز به‌صورت پاپول سفت (افتراق از شانکر نرم هموفیلوس دوکره‌ای) و کوچک است که بتدریج بزرگ شده، زخمی بدون درد با حدود مشخص و قاعده‌ای مرطوب و تمیز به وجود می‌آورد.

در میکروسکوپ‌های معمول با رنگ آمیزی نقره مانند وارتین استاری اسپیروکت‌ها قابل رویت هستند.

در بررسی میکروسکوپی: اغلب کارسینوم‌های پروستات از نوع آدنوکارسینوم با درجات تمایز خوب تا متوسط هستند.

ضایعات با تمایز بهتر، از غدد پشت به پشت (Back to back) بدون وجود استروما در بین غدد تشکیل شده‌اند. غدد مزبور کوچکتر از غدد طبیعی بوده و از یک لایه سلول مکعبی مفروش شده‌اند و لایه قاعده‌ای موهوم در غدد طبیعی وجود ندارد.

سلول‌های توموری سیتوپلاسم روشن تا بنفش، هسته بزرگ و یک یا چندین هستک بزرگ دارند. با افزایش درجه تومور، ساختارهای غددی نامنظم، یا نماهای پاییلری، غربالی (cribriform) و گاه صفحه‌ای دیده می‌شود.

نکته: یکی از ابزارها برای grading (درجه‌بندی) کارسینوم پروستات، سیستم Gleason است که براساس میزان تمایز غددی و نمای رشد تومور در استروما است.

درجه یک نمایانگر تمایز یافته‌ترین تومورها و با بهترین پروگنوز بوده و درجه ۵ هیچ تمایز غددی را نشان نمی‌دهند. (بدترین پروگنوز)

غریبالگری سرطان پروستات با ترکیب PSA و DRE است.

زیرا اغلب کانسرها کوچک، غیرقابل لمس و بدون علامت هستند. کسرس پروستات به علت موقعیت محیطی آن با احتمال کمتری نسبت به BPH منجر به انسداد پیشابراه می‌شود. ممکن است در اوایل بیماری متاستاز به غدد لنفاوی رژیونال لگنی دیده شود. تهاجم به رکتوم غیرشایع است.

در کارسینوم مهاجم متاستاز به استخوان شایع است که عمدتاً استئوبلاستیک می‌باشند.

محدودیت PSA:

۱- PSA، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات و نه آنتی‌ژن اختصاصی کارسینوم پروستات است و علاوه بر اپی‌تلیوم پروستات طبیعی در بدخیمی پروستات، پروستاتیت‌ها و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات؟ انفارکتوس و دستکاری‌های پروستات نیز افزایش می‌یابد.

۲- PSA در تعدادی از کارسینوم‌های پروستات افزایش نمی‌یابد.

فایده‌ی PSA: پس از تشخیص سرطان، اندازه‌گیری‌های سریال PSA در ارزیابی پاسخ به درمان و همچنین کشف عود یا بیماری منتشر ارزشمند است.

◆ سیفیلیس ثالثیه:

شامل انواع زیر است:

(۱) **آنورتیت سیفیلیسی** در مردان بسیار شایعتر بوده و اساساً به صورت اندارتريت اولیتران آنورت پروگزیمال است، که می تواند منجر به آنوريسم شود.

(۲) **نوروسیفیلیس** انواع آن عبارتند از: بیماری مزمن منگووسکولار، تابس دور سالیس و پارزی عمومی

(۳) **سیفیلیس ثالثیه خوش خیم:** با ایجاد گوم مشخص می شود که شایعترین محل آنها، استخوان (شکستگی پاتولوژیک و تورم)، پوست و مخاطات (ضایعات ندولار یا زخمی) می باشد.

گوم در بررسی ظاهری، به صورت توده ای سفت و نامنظم از بافت نکروزه است که توسط بافت همبندی احاطه شده است.

در بررسی میکروسکوپی گوم: گرانولومی با نکروز انعقادی مرکزی و در اطراف آن ارتشاح التهابی متشکل از لنفوپلاسماسل ماکروفاژهای فعال یا سلول های اپی تلیوئید و گاه سلول های giant دیده می شود. در بخش محیطی بافت فیبروز دیده می شود.

اسپیروکت ها بلدرت در ضایعات دیده می شوند.

پس کمتر از مراحل اولیه و ثانویه مسری است.

در این مرحله تست های سرولوژیک غیرتروپونمایی منفی و تست های آنتی بادی تروپونمایی مثبت می باشند.

سیفیلیس مادرزادی

سه تظاهر دارد: ۱- مرده زایی، ۲- سیفیلیس نوزادی ۳- سیفیلیس مادرزادی دیررس

در موارد مرده دنیا آمده شایعترین تظاهرات عبارتند از:

○ هیپاتومگالی و فیبروز پانکراس

در استخوان ها، التهاب، تخریب محل اتصال استئوکندرال در استخوان های بلند و جذب و فیبروز استخوان های پهن جمجمه دیده می شود.

○ ریه، سفت و رنگ پریده می شود که به دلیل ارتشاح سلول های التهابی و فیبروز جدار آلونول (پنومونی آلبا) می باشد.

سیفیلیس نوزادی

نوزادان مبتلا دچار رینیت مزمن و ضایعات جلدی مخاطی مشابه ضایعات سیفیلیس ثانویه در بالغین می شوند.

در بررسی میکروسکوپی شانکر: از بین رفتن اپیدرم در ناحیه زخم و هیپرپلازی در محیط آن مشاهده می شود. در درم، ارتشاح لنفوسیت و پلاسماسل و اندارتريت پرهلیفراتیو دیده می شود.

اندارتريت پرهلیفراتیو شامل هیپرتروفی و تکثیر اندوتلیوم، فیبروز انتیما و تنگی مجرای رگ می باشد. گاه لنفادنوباتی ناحیه ای بدون درد نیز دیده می شود.

در بررسی سرولوژی: آزمون ها در مراحل اولیه، عمدتاً منفی هستند. بنابراین در صورت شک تشخیصی باید از بررسی ضایعه شانکر با میکروسکوپ Dark field استفاده کرد و که توسط آن اسپیروکت ها قابل مشاهده اند.

◆ سیفیلیس ثانویه:

حدوداً ۲ ماه پس از محو شدن شانکر و در بیماران درمان نشده ایجاد می شود. (۱) دو گروه ضایعه تشکیل شده است: ضایعات

جلدی - مخاطی و لنفادنوباتی وسیع

○ ضایعات جلدی: ماکولوپاپولار، پوسچولار یا پوسته ریزنده هستند. توزیع متقارن داشته و در کف دست و پا شایع است.

گاه ضایعاتی برجسته با قاعده پهن به نام کوندیلوما لاتا در مناطق مرطوب پوست مثل کشاله ران و زیر بغل دیده می شود.

○ ضایعات مخاطی شبیه کوندیلوما لاتا در حفره دهان، حلق و دستگاه تناسلی خارجی دیده می شود.

✓ اسپیروکت ها نیز قابل رویت هستند که مانند سیفیلیس اولیه مسری می باشد.

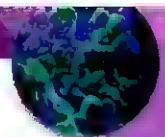
✓ در بررسی بافت شناسی اندارتريت تکثیر مشخصه بیماری است

✓ ضایعات جلدی - مخاطی سیفیلیس اولیه و ثانویه پر از اسپیروکیت و به شدت آلوده کننده می باشند.

○ لنفادنوباتی: در گردن و ناحیه اینگوئینال شایعتر می باشد.

در این مرحله هم تست آنتی بادی های تروپونمایی و هم غیرتروپونمایی قویاً مثبت هستند.

در نهایت بیماران وارد مرحله تأخیری نهفته بدون علامت می شوند و ۵ تا ۲۰ سال بعد دچار علائم سیفیلیس ثالثیه می شوند.



در بررسی بافت شناسی غده لنفاوی، التهاب گرانولومی به همراه کانون‌های نکروز نامنظم و حاوی ارتشاح نوتروفیل (آبسه‌ی ستاره‌ای) مشهود است و انکلوzyon‌های کلامیدیایی در سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیومی یا سلول‌های التهابی وجود دارد.

شانکروئید (شانکر نرم)

عامل آن هموفیلوس دوکرنلی یک کوکوباسیل گرم منفی و کوچک است که منجر به بیماری زخمی حاد و لنفادنوپاتی می‌شود. ۴-۷ روز پس از ورود باسیل به بدن، پاپولی اریتماتو و دردناک ایجاد می‌شود که پس از چند روز تبدیل به یک زخم نامنظم می‌شود. برخلاف شانکر سیفلیس ضایعه نرم است و ممکن است متعدد باشد. غدد لنفاوی بزرگ (buboes یا خیارک) و دردناک ممکن است با خوردگی پوست سبب ایجاد زخم‌های مزمن درناز شونده گردند.

در بررسی میکروسکوپی زخم: از سطح به عمق به ترتیب سه لایه دیده می‌شود:

- ✓ نوتروفیل و فیبرین
- ✓ بافت گرانولاسیون حاوی کانون‌هایی از نکروز و عروق ترومبوزه
- ✓ ارتشاح متراکم لنفوپلاسماسیتی در عمق

نکته: محیط کشت اختصاصی در دسترس نیست و تشخیص تنها بر اساس شواهد بالینی است.

گرانولوم اینگوینال

یک STD فیروزان مزمن است که به وسیله کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس که باسیل گرم منفی کیسول‌دار است ایجاد می‌شود. بافت گرانولاسیون فراوانی تولید می‌شود که در ظاهر به صورت توده‌ای نرم بنظر می‌رسد

برخلاف نام بیماری و بر خلاف شانکروئید، درگیری غدد لنفی نامیه‌ای نادر بوده یا تنها تغییرات واکنشی غیراختصاصی دیده می‌شود.

سیفیلیس مادرزادی دیررس

سیفیلیس مادرزادی درمان نشده که بیش از ۲ سال طول کشیده باشد. تظاهرات آن عبارتند از: تریاد هوچینسون (دندان‌های پیشین مرکزی شکافدار، کراتیت بینابینی و کری عصبی)، ساق پای شمشیری، دندان‌های آسیای توت شکل، مننژیت مزمن، بینی زینی شکل.

سوزاک (Gonorrhea)

نکته: همراهی با سایر STDها به خصوص کلامیدیا تراکوماتیس شایع است.

انسان تنها مخزن نایسریا گونوره‌آ می‌باشد و تماس مستقیم با مخاط فرد آلوده منجر به انتقال آن می‌شود. باکتری توسط مولکول‌های چسبندگی و پیلی به اپی‌تلیوم استوانه‌ای یا ترنزشنال متصل می‌شود و از میان آنها به بافت‌های زیرین نفوذ می‌کند. در رنگ‌آمیزی گرم (gram stain) ترشحات اورتره، دیپلوکوک گرم منفی فراوان در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها (اینتراسلولار) دیده می‌شود. عفونت گنوکوکی دستگاه تناسلی با انتشار به حفره صفاق سبب گسترش آگزودا به نواحی پاراکولیک راست و کبد شود و پری‌هپاتیت گنوکوکی ایجاد کند.

عفونت منتشر (تنوسینوویت، آرتریت و ضایعه پوستی) عمدتاً در افراد مبتلا به کمبود کمپلمان رخ می‌دهد و سوش‌های مزبور به عمل لیتیک کمپلمان مقاومت می‌کنند.

علامت در مردان: سوزش و تکرار ادرار و ترشحات موکوسی-چرکی اورتره.

اورتریت و سرویسیت غیر گنوکوکی

عفونت با کلامیدیا تراکوماتیس شایعترین علت STD و پس از آن اوره آپالاسما در مقام دوم STD غیر گنوکوکی قرار می‌گیرد. کلامیدیا تراکوماتیس، باسیل گرم منفی کوچک و انگل داخل سلولی اجباری است.

کلامیدیا در برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی گرم دیده نمی‌شود و قادر به رشد در محیط‌های کشت معمول نیست. بهترین روش تشخیص کلامیدیا، امپلیفیکاسیون اسیدهای نوکلئیک (PCR) در ادرار است.

لنفوگرانولوم ونروم (LGV)

در مرحله ابتدایی پاپول و زخم ناحیه تناسلی و در ادامه لنفادنوپاتی اینگوینال یا فمورال دردناک یک طرفه همراه با تشکیل فیستول ایجاد می‌کند.

توسط کلامیدیا تراکوماتیس اما گونه‌ای متفاوت از ایجاد کنندگان سرویسیت و اورتریت غیر گنوکوکی رخ می‌دهد. (نوع L1, L2, L3)

بررسی بافت شناسی ضایعات اولیه عفونت تناسلی (وزیکول‌های قرمز و دردناک ناحیه تناسلی و مقعدی - رکتال) HSV

۱. وزیکول‌های داخل اپیدرمی همراه نوتروفیل و سلول‌های حاوی انکلوژیون داخل هسته‌ای ویروسی مشخص (به نام انکلیوزیون کلاسیک کودری نوع A) دیده می‌شود. این ساختارهای داخل هسته‌ای یکنواخت، ارغوانی بوده و با هاله شفاف احاطه می‌شود.

۲. سلول‌های آلوده به هم پیوسته و سن‌سیوشیوم-های چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند.

شان

وضعیت‌های غیر نئوپلاستیک

- سیستیت باکتریال
- سیستیت هموراژیک (خونریزی دهنده): در مصرف سیکلوفسفامید و عفونت آدنوویروسی
- سیستیت بینابینی: موجب سندرم درد لگنی مزمن، به ویژه در زنان می‌شود.
- علایم: درد سوپراپوبیک، هماچوری، سوزش ادرار، فیبروز دیواره مثانه
- مالاکوپلاکی: بیماری التهابی به دلیل نقص عملکرد فاگوسیتی ماکروفاژ
- در بررسی بافت شناسی: مواد دانه‌دار (گرانولار) فراوان داخل سیتوپلاسم ماکروفاژها همراه با رسوبات معدنی لایه لایه گرد هم مرکز از جنس کلسیم به نام میکالئلیس گوتمن دیده می‌شود.
- سیستیت پولیپوئید: در اثر تحریک مثانه، برجستگی‌های پولیپوئیدی پهن و برجسته به دلیل ادم شدید زیر مخاطی
- نکته: سیستیت پولیپوئید از لحاظ بالینی و بافت شناسی با کارسینوم پاییلاری یوروتلیال اشتباه می‌شود

نئوپلاسم

- کارسینوم یوروتلیال: شایعترین سرطان مثانه
- علامت: هماچوری بدون درد
- عوامل خطر: سیگار، کارسینوژن شغلی، درمان با سیکلوفسفامید، رادیوتراپی، سابقه خانوادگی
- نکته: کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) مثانه مرتبط با عفونت شیتوزوما هماتویوم است.

در بررسی میکروسکوپی: هیپرپلازی شدید ایتلیومی در کناره‌های زخم دیده می‌شود که به علت شباهت به کارسینوم سنگفرشی، سودوپیتیلیوماتوس هیپرپلازی نامیده می‌شود.

در رنگ‌آمیزی گیمسای اسمیر تهیه شده از آگزودا، کوکوباسیل‌ریز درون واکوئول‌های ماکروفاژ تحت عنوان **امسام دونهان** دیده می‌شود.

عفونت با ویروس پاپیلوم انسانی HPV

این ویروس، اپی‌تلیوم سنگفرشی را درگیر می‌کند و دارای انواع مختلفی است که به دو گونه کم خطر و پرخطر تقسیم می‌شوند. عمدتاً در ناحیه تناسلی زیرگروه‌های کم خطر شامل نوع ۱۱، ۶ هستند که در آنها DNA ویروس با ژنوم میزبان ادغام نمی‌شود و به‌صورت اپی‌زومی آزاد باقی می‌ماند.

این گروه سبب ایجاد ضایعاتی به نام کوندیلوما اکومیناتا (زگیل تناسلی) می‌شوند (در بررسی میکروسکوپی، تکثیر شدید اپی‌تلیوم سنگفرشی (اکانتوز)، پاپیلوماتوز و کویلوسیتوز دیده می‌شود. کویلوسیت‌ها، که نشانه اصلی عفونت با HPV هستند، سلول‌های اسکواموس سطحی دارای هسته هیپرکروم، نامنظم و زاویه‌دار و هاله شفاف دور هسته می‌باشند، که ناشی از اثر سیتوپاتیک ویروس است.

هرپس سیمپلکس تناسلی

شامل HSV نوع ۱ و ۲ است که به ترتیب عفونت دهانی و تناسلی ایجاد می‌کنند

اغلب موارد تب خال‌های مقعدی - تناسلی توسط HSV-2 ایجاد می‌شود اما به دلیل افزایش تماس جنسی دهانی نوع یک نیز افزایش یافته است.

علایم: ضایعات تاوولی موضعی دردناک همراه با سوزش ادرار، ترشحات پیشابراهی و بزرگی و دردناک شدن گره لنفاوی موضعی و همچنین تظاهرات عمومی مثل تب، درد عضلانی و سردرد

PCR حساس‌ترین روش و ارجح برای انسفالیت هرپس است.

بافت شناسی

- دو ضایعه پیش ساز کارسینوم یوروتلیال مهاجم:

۱. نئوپلاسم‌های پاییلاری غیرمهاجم

۲. کارسینوم درجا (CIS)

تقسیم بندی تومورهای پاییلاری اوروتلیال

غیرمهاجم: بر اساس درجه بندی با توجه به ساختار و شکل

سلولی (که در پروگنوز مهمترین فاکتور محسوب می شود):

۱. پاییلوم

۲. نئوپلاسم یوروتلیال پاییلاری با ظرفیت بدخیمی پایین

(Low malignant potential))

۳. کارسینوم یوروتلیال پاییلاری درجه پایین

۴. کارسینوم یوروتلیال پاییلاری درجه بالا

CIS: سلول‌های با ظاهر بدخیم در اوروتلیوم مسطح، بدون

چسبندگی به یکدیگر و بدون تهاجم به لامینا پروپریا،

بوسیله‌ی سیتولوژی ادرار قابل تشخیص است. عمدتاً چند

کانونی است، ۵۰-۷۰٪ به سمت سرطان مهاجم به عضله

پیشرفت می کند.

کanser اوروتلیال مهاجم: همان نمای CIS یا نئوپلاسم

پاییلاری اما با تهاجم عمقی به عضله دیواره مثانه

مهمترین عامل پروگنوز: وسعت تهاجم (عضله سطحی، عمقی،

لایه ادوانتیس مثانه یا چربی دور مثانه) و staging (میزان گسترش

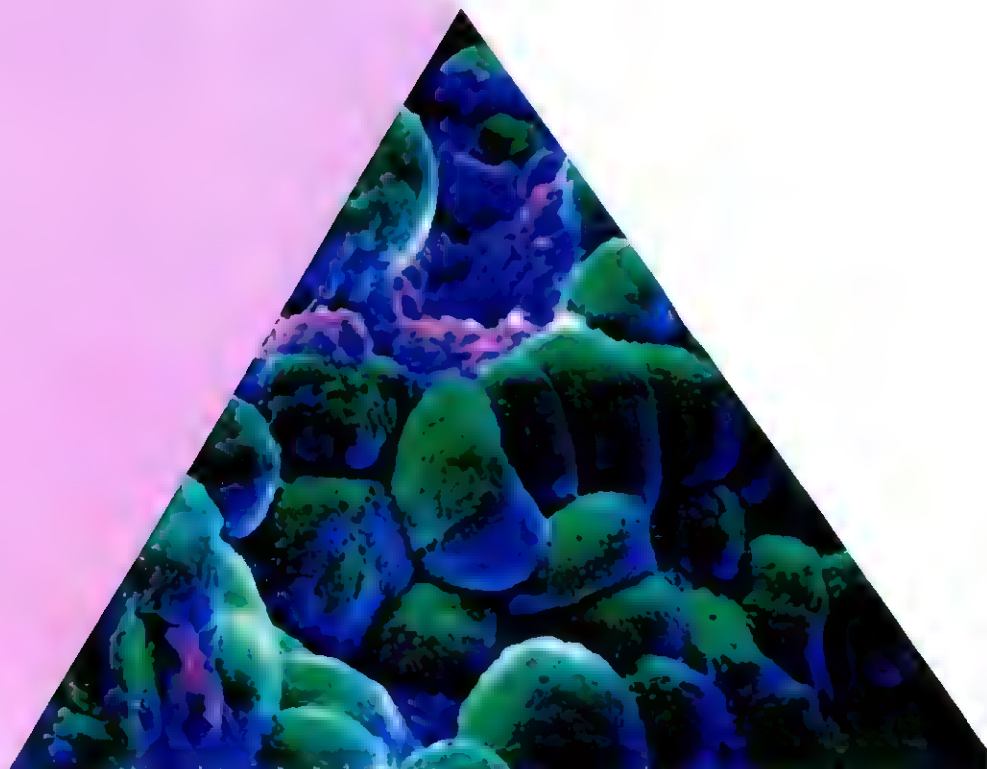
کanser)

فاکتورهای خطر عود کanser مثانه: اندازه تومور، stage، grade (درجه

و مرحله)، چند کانون بودن، میتوز، همراهی با CIS مخاط اطراف.

سیستم خونساز و لنفاوی

فصل چهارم



سیستم خونساز و لنفاوی

علل آنمی همولیتیک

(۱) اختلالات RBC (Intrinsic)

A. اکتسابی: هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)

B. ارثی:

✓ **اختلالات غشایی:** نقص در پروتئین‌های غشا (اسفروسیتوز،

الیپتوسیتوز)، نقص در لیپیدهای غشا (آبتا لیوپروپروتئینی)

✓ **اختلالات آنزیمی:** کمبود پیرووات کیناز و هگزو کیناز، کمبود

G6PD و گلوکاتایون سنتتاز

✓ **اختلالات هموگلوبین:** تالاسمی (کاهش ساخت Hb)، کم

خونی داسی و هموگلوبین‌های ناپایدار (سنتز هموگلوبین با ساختار ناقص)

(۲) ناهنجاری‌های خارج RBC (Extrinsic)

A. **با واسطه آنتی‌بادی:** واکنش‌های انتقال خون، اریتروبلاستوز

جنینی، کم‌خونی‌های اتوایمیون (دارو و لوپوس و عفونت ...)

B. **تروما به RBC:** کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (TTP

DIC)، نقص دریچه‌های قلبی

C. **عفونت‌ها:** مالاریا

اسفروسیتوز ارثی (HS)

۷۵٪ به‌صورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. در ۲۵٪ موارد توارث اتوزوم مغلوب دارد که بیماری شدیدتر ایجاد می‌کند.

- بخش پروتئین‌های اسکلت سلولی (عمدتاً اسپکترین، آنکیرین و پروتئین‌های باند ۳) موجب نقایص اتصالات عمودی غشا می‌شود. اختلالات به دنبال ناهنجاری‌های اسکلت غشای سلولی: کروی شدن گلبول‌های قرمز، **کاهش** سطح به حجم، **کاهش** قدرت انعطاف‌پذیری و در نهایت گیر افتادن در سینوزوئیدهای طحالی و فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای طحال (همولیز خارج عروقی)

علائم بالینی: آنمی، اسپلنومگالی (واضح و شدید) و یرقان + افزایش MCHC

در بررسی لام خون محیطی، RBCها فاقد ناحیه رنگ

پری‌دیگی مرکزی بوده و ممکن است اجسام Howell-jolly

(بقایای هسته) در RBCها دیده شود.

اختلال گلبول‌های قرمز

آنمی همولیتیک

کاهش طول عمر گلبول‌های قرمز که به علت افزایش تخریب آنها رخ می‌دهد.

تخریب گلبول‌های قرمز ممکن است به‌صورت همولیز داخل عروقی

یا خارج عروقی باشد:

همولیز خارج عروقی (لیز توسط ماکروفاژ داخل کبد و طحال)	همولیز داخل عروقی (تخریب در داخل عروق)	
کاهش در شکل‌پذیری RBC یا با واسطه آنتی‌بادی	صدمه مکانیکی، فیزیکی، شیمیایی (کمپلمان، سم کلستری‌دیوم)	عامل تخریب RBC
-	+	هموگلوبینی
-	+	هموگلوبینوری
-	+	هموسیدرینوری
+	(-)	هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه و ایکتر
کاهش یافته	کاهش یافته	هایپتوگلوبولین سرم (پروتئین اتصالی به هموگلوبین آزاد)
+	-	هایپتواسپلنومگالی
+	-	سنگ صفراوی پیگمانه

نکته: شاه علامت تمام آنمی‌های همولیتیک، هایپرپلازی اریتروئید

و افزایش تعداد رتی‌کولوسیت‌هاست.

رتیکولوسیتوز، افزایش LDH پلاسما، کاهش هایپتوگلوبین و افزایش بیلی روبین غیر کنژوگه در آنمی همولیتیک دیده می‌شوند. تست

کومبس به تشخیص آنمی‌های همولیتیک ناشی از آنتی‌بادی کمک می‌کند.

می‌شود. در ابتدا داسی شدن RBC برگشت پذیر است اما نهایتاً با تکرار داسی شدن (علیرغم دریافت اکسیژن کافی)، سلول به صورت غیرقابل برگشت داسی شکل خواهد شد. نوزادان مبتلا، تا ۵-۶ ماهگی به دلیل وجود هموگلوبین F علامت دار نمی‌شوند در مغز استخوان هایپرپلازی جیرانی اریتروئید دیده می‌شود.

در بررسی خون محیطی، گلبول‌های قرمز با اشکال مختلف، طولی، داسی، دوکی و قایقی شکل دیده می‌شوند. سلول هدف (target cell) نیز ممکن است دیده شود.

آلفا تالاسمی همزمان از شدت داسی شدن می‌کاهد (کاهش علائم) همزمانی HbC و HbS موجب اختلال داسی شدیدتر و علامت دار می‌شود.

پيامدهای مورفولوژیک بالینی در آنمی داسی شکل شامل موارد زیر است:

۱. تکثیر سلولی در مغز استخوان با جذب استخوان و تشکیل استخوان جدید (برجستگی جمجمه و نمای گرافی crew cut)
۲. اسپلنومگالی متوسط در اطفال (به علت احتقان پولپ قرمز) و اتواسپلنکتومی در بزرگسالان (به علت استاز RBC و انفارکتوس بافتی)
۳. احتقان عروقی، ترومبوز و انفارکتوس در ارگان‌های مختلف مثل: پوست، مغز، شبکه
۴. سندرم حاد قفسه سینه: به دلیل هایپوکسی، انسداد عروقی یا آمبولی چربی
۵. افزایش احتمال عفونت باکتری‌های کپسول‌دار (پنوموکوک) و افزایش استعداد ابتلا به استئومیلیت سالمونلایی

سه بحران (crisis) ممکن است رخ دهد:

۱. بحران انسداد عروق یا بحران دردناک (جدی‌ترین بحران)
۲. بحران آپلاستیک در اثر پاروویروس B19 (مشابه اسفروسیتوز ارثی)
۳. بحران همولیتیک

تشخیص آزمایشگاهی:

- ۱- RBC داسی شکل در خون محیطی (در صفت داسی توسط هایپوکسی در آزمایشگاه القا می‌شود)
- ۲- الکتروفورز (اثبات HbS)

در یافت شناسی طحالی احتقان طناب‌های طحالی و افزایش ماکروفاژهای طحالی و سینوزئیدها که RBC را فاگوسیتوز کرده‌اند، دیده می‌شود.

با انجام اسپلنکتومی، کم‌خونی تصحیح می‌شود اما نقص RBC همچنان بر جای خواهد ماند.

✓ اسفروسیت‌های کروی، در محیط‌های نمکی هیپوتونیک، افزایش شکندگی اسموتیک را نشان می‌دهند. (آزمایش تشفیصی شکندگی اسمزی)

✓ بیماران ممکن است به علت عفونت پارو ویروس B19 در گلبول‌های قرمز در حال رشد در مغز استخوان، دچار بمران آپلاستیک شوند. سنگ‌های صفراوی ۶۰-۵۰٪ موارد دیده می‌شود.

هموگلوبینو پاتی‌ها

هموگلوبین شامل تترامرهایی متشکل از دو جفت زنجیره مشابه می‌باشد و در فرد بالغ به صورت زیر دیده می‌شوند.

Hb A: $\alpha_2\beta_2$ ۹۶٪

HbA2: $\alpha_2\Delta$ 2۳٪

HbF: $\alpha_2\gamma$ 2۱٪

آنمی سلول داسی

شایع‌ترین نوع آنمی همولیتیک فامیلیال است. جایگزینی والین به جای گلوتامیک اسید در موقعیت ششم زنجیره β منجر به تولید HbS می‌شود.

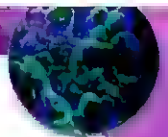
در افراد هموزیگوت، تمام HbA با HbS جایگزین می‌شود، در حالیکه در افراد هتروزیگوت ۴۰٪ هموگلوبین HbS است. و بقیه از نوع HbA می‌باشند. (صفت کهمونی داسی).

- Hbs اثر محافظتی در برابر عفونت مالاریای پلاسمودیوم فالسی پاروم دارد.

دو نتیجه مهم داسی شدن گلبول قرمز:

- ۱- آنمی همولیتیک مزمن متوسط تا شدید (به علت آسیب غشای RBC): داسی شدن غیرقابل برگشت
 - ۲- هایپوکسی، ایسکمی، انفارکتوس و بحران‌های درد (به دلیل انسداد عروق کوچک ارگان‌ها): داسی شدن برگشت پذیر
- HbS تا زمانی که به اکسیژن کافی دسترسی داشته باشد تغییری در مورفولوژی RBC ایجاد نمی‌کند، با از دست دادن اکسیژن، هموگلوبین پلیمریزه می‌شود. تغییر در وضعیت فیزیکی HbS، موجب

تغییر شکل RBC به فرم داسی یا هلالی (کرسنتیک)



تالاسمی

مجموعه‌ای از اختلالات ارثی که بدنبال جهش‌های ژن‌های گلوبین منجر به کاهش تولید زنجیره‌های α و یا β شده و توارث اتوزوم هم غالب (codominant) دارند.

زنجیره‌های α توسط دو ژن α -گلوبین واقع بر کروموزوم ۱۶ ساخته می‌شوند.

زنجیره‌های β توسط یک ژن β -گلوبین واقع بر کروموزوم ۱۱ ساخته می‌شوند.

HbA تترامری از دو زنجیره‌ی α و دو زنجیره‌ی β است (Hb بالغین)

تالاسمی β

ناشی از جهش در ژن β گلوبین می‌باشد که به دو شکل دیده می‌شود:

• β^0 که در آن هیچ زنجیره β -گلوبین تولید نمی‌شود.

• β^+ که در آن ساخت β -گلوبین کاهش می‌یابد.

افرادی که یک آلل غیرطبیعی را به ارث می‌برند، به تالاسمی مینور

یا صفت تالاسمی مبتلا می‌شوند. ژنوتیپ آنها β/β^0 یا β/β^+ خواهد بود.

اکثر افرادی که دو آلل β^0 یا β^+ به صورت β^0/β^0 یا β^0/β^+ را به ارث

می‌برند به تالاسمی ماژور مبتلا می‌شوند. گاه افراد با ژنوتیپ β^+/ β^+

به بیماری خفیف‌تری موسوم به β تالاسمی بینابینی (Intermedia) دچار می‌شوند.

جهش در RNA splicing شایعترین علت β تالاسمی است و براساس محل جهش β^0 یا β^+ تالاسمی ایجاد خواهد شد. (برخلاف آلفا تالاسمی حذف ژنی نادر است)

مازاد زنجیره‌های α گلوبین (که سنتز آنها به‌طور طبیعی صورت می‌گیرد)، به‌صورت انکلوژیون‌های نامحلول در RBC رسوب می‌کنند و با آسیب به غشا و کاهش انعطاف‌پذیری آن RBC را جهت فاگوسیت آماده می‌نمایند (همولیز خارج عروقی).

عامل همولیز در β تالاسمی، زنجیره α گلوبین است (نه β گلوبین)

علت آنمی:

۱. تولید ناکافی HbA (ایجاد RBC هایپوکروم میکروسیت)

۲. تجمع آلفا گلوبین جفت نشده (آسیب غشای RBC، همولیز و رسوبات داخل RBC)

تخریب پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان، عامل خونسازی غیرموثر (اریتروپوئز ineffective) است که در ادامه موجب کاهش هپسیدین، افزایش نامتناسب جذب آهن و نهایتاً اضافه بار آهن (هموسیدروز) و هموکروماتوز می‌شود (عامل مرگ و نارسایی قلبی).

الکتروفورز Hb

β تالاسمی ماژور ← افزایش HbF، کاهش شدید یا فقدان HbA

β تالاسمی مینور ← افزایش HbA2 و کاهش خفیف HbA

تالاسمی α

تالاسمی α اغلب به علت حذف ژن α گلوبین و افزایش

نسبی زنجیره‌های β و γ حاصل می‌شود. از آنجا که چهار ژن فعال برای α گلوبین وجود دارد، از دست رفتن تعداد مختلف ژن‌ها، بیماری با شدت‌های مختلف ایجاد می‌کند:

($\alpha\alpha/\alpha\alpha$ فرد سالم)

(۱) $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ - حامل خاموش - بدون علامت و بدون ناهنجاری RBC

(۲) $\alpha\alpha/\alpha-$ صفت α تالاسمی Trait (شبیه تالاسمی مینور)، بدون علامت، فقط کاهش MCV, MCH (هایپوکروم میکروسیت)

(۳) $\alpha-$ بیماری (HbH (β_4), کم‌خونی شدید

(۴) $-\alpha/-$ هیدروپس فتالیس، مرگ داخل رحمی، Hb بارت (γ_4)

با حذف سه ژن α ، مازاد زنجیره‌های β گلوبین به‌صورت تترامر β_4 (HbH) و مازاد زنجیره‌های γ گلوبین (در روزهای اول زندگی) صورت تترامر γ_4 (Hb Bart) را ایجاد می‌کند.

علائم بالینی تالاسمی در کل

β تالاسمی مینور و صفت α تالاسمی: بدون علامت یا علامت خفیف، فقط هایپوکروم میکروسیت

β تالاسمی ماژور: آنمی شدید، اسپلنومگالی، بدشکلی استخوانی، هموکروماتوز ثانویه، نیازمند انتقال خون

بیماری هموگلوبین H و بتا تالاسمی intermediate: آنمی با شدت کمتر (متوسط) نیازمند انتقال خون مکرر نیستند، اسپلنومگالی

در بررسی لام خون محیطی:

• در تالاسمی مینور، RBCها میکروسیتیک،

هیپوکرومیک و سلول هدف (Target cell) دیده می‌شود.

نکته: باید از آنمی فقر آهن افتراق داده شود.

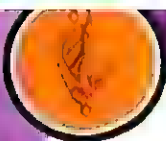
• در تالاسمی ماژور، میکروسیتوز و هیپوکرومی بسیار

شدیدتر بوده، آنیزوپوکیکولوسیتوز (تغییر شدید اندازه و شکل

سلول‌ها)، رتیکولوسیتوز و نرموبلاستها (گلبول‌های قرمز

هسته‌دار) به وفور دیده می‌شود. بعلاوه در مغز استخوان این

افراد هیپرپلازی شدید رده اریتروئید مشاهده می‌شود.



کمبود آنزیم G6PD

شایعترین ناهنجاری آنزیمی گلبول قرمز است که منجر به آنمی همولیتیک می شود. نقص G6PD موجب کاهش گلوکاتیون احیا شده می گردد.

با قرارگیری RBCها در معرض استرس های اکسیدان ناشی از سموم، عفونت ها، داروها (پریماکین، سولفونامیدها، نیتروfurانتوئین، آسپرین با دوز بالا و مشتقات ویتامین K)، در سلول های دچار کمبود فعالیت آنزیمی، هموگلوبین تغییر شکل یافته به صورت انگلوزیون هایی به نام اجسام Heinz رسوب می کند.

اجسام Heinz در صورت آسیب به غشای سلول منجر به همولیز داخل عروقی می شوند ولی ممکن است در حین عبور از فاگوسیت های طحالی، آسیب دیده و سلول های گاز زده (Bite Cell) را ایجاد کنند و نهایتاً با به دام افتادن در سینوزوئیدهای طحالی تخریب شوند. (همولیز خارج عروقی)

در کمبود G6PD ممکن است هم همولیز داخل عروقی و هم خارج عروقی رخ دهد.

ژن G6PD بر روی کروموزوم X واقع است. (بیماری وابسته به X مغلوب) بنابراین تمامی RBCهای مردان مبتلا، دچار کمبود فعالیت آنزیمی خواهند بود.

زنان هتروزیگوت به علت غیرفعال شدن تصادفی یکی از کروموزوم های X (Lyonization) دارای دو گروه گلبول قرمز طبیعی و دارای کمبود فعالیت آنزیمی خواهند بود.

هموگلوبینوری حمله ای شبانه (PNH)

تنها نوع آنمی همولیتیک داخل عروقی است که به علت نقص غشایی اکتسابی ثانویه به جهش در سلول های بنیادی مغز استخوان ایجاد می شود و به دلیل درگیری سلول های بنیادی می تواند به آنمی آپلاستیک تبدیل شود.

ژن PIGA (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان A) در حالت طبیعی در سنتز گلیکولیپید داخل غشایی (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان) ضروری است که لنگرگاهی برای تعدادی پروتئین است. از اعمال این پروتئین ها، محدود نمودن فعال شدن خودبخودی کمپلمان می باشد. (نقص پروتئین های دفاعی در برابر کمپلمان)

ژن PIGA بر روی کروموزوم X واقع است. بدلیل ایجاد جهش در سلول های بنیادی چند ظرفیتی مغز استخوان، تمام رده ها به فعالیت لیتیک کمپلمان مساس می شوند. بنابراین همولیز (ناشی از لیز RBC)، عفونت (ناشی از کاهش WBC) و ترومبوسیتونی ایجاد خواهد شد.

علت نامگذاری هموگلوبینوری شبانه به این دلیل است که در طی خواب به علت احتباس CO₂، PH خون اسیدی شده و همولیز را تسهیل می کند اما علت حمله ای بودن آن مشخص نیست.

از عوارض خطرناک بیماری، ترومبوز داخل عروقی است. بنابراین در این بیماران در کنار ترومبوسیتونی، ترومبوز نیز دیده می شود. این ترومبوزها تمایل به درگیری وریدهای احشایی شکمی مثل پورت یا هپاتیک دارند. اغلب بیماران با آنمی و کمبود آهن در نتیجه ی همولیز مزمن داخل عروقی تظاهر می کنند.

آنمی همولیتیک اتوایمیون (AIHA)

به واسطه تولید آنتی بادی علیه غشای طبیعی یا تغییر یافته RBC ایجاد می شود.

آنمی همولیتیک اتوایمیون ناشی از آنتی بادی گرم

آنتی بادی تولیدی عمدتاً IgG و ندرتاً IgA است که در ۳۷ درجه فعال هستند (علت نامگذاری آنتی بادی گرم)

علل: اولیه (ایدیوپاتیک) در ۴۰٪ موارد و ثانویه: لوپوس اریتماتو، داروها (متیل دوبا، پنی سیلین، کینیدین)، لنفوم و لوسمی سلول B

IgG با تمایل بالا به RBC گلبول های قرمز را اپسونیزه کرد. و بدنبال آن فاگوسیتوز در ماکروفاژهای طحالی صورت می گیرد (همولیز خارج عروقی).

لنفوم / لوسمی، کم خونی همولیتیک ناشی از آنتی بادی های سرد هم می دهند.

علائم: اغلب آنمی خفیف مزمن همراه اسپلنومگالی متوسط

آنمی همولیتیک اتوایمیون ناشی از آنتی بادی سرد

مشفه آن، تولید آنتی بادی از نوع IgM با تمایل پایین به RBC است که در زیر ۳۰ درجه فعال می شود.

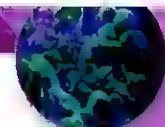
علل:

✓ ایدیوپاتیک

✓ ثانویه حاد: بدنبال بهبود عفونت مایکوپلاسما و منوکلئوز عفونی (هموگلوبینوری در سرما به ترتیب بدلیل تولید آنتی I و آنتی i)

✓ ثانویه مزمن: لنفوم سلول B مثل لنفوم لنفوبلاستیک

IgM در درجه حرارت های زیر ۳۰ °C و در نواحی دیستال (دست ها و پاها که سردترند) به RBC متصل می شود. که قادر به تثبیت کامل کمپلمان تا مراحل آخر نمی باشد زیرا حداکثر فعالیت کمپلمان در دمای ۳۷ °C است.



آنمی‌های ناشی از کاهش خونسازی

شامل فقر آهن، کمبود ویتامین B12، اسیدفولیک، آنمی آپلاستیک، آنمی میلوفتیزیک و آنمی بیماری‌های مزمن می‌باشد

آنمی فقر آهن (IDA)

شایعترین علت کم‌خونی فقر آهن، کمبود تغذیه‌ای و مهم‌ترین علت آن از دست دادن مزمن خون است.

سایر علل: بارداری و شیردهی، سلیاک (سوء جذب) تنظیم تعادل آهن به وسیله تنظیم جذب آهن صورت می‌گیرد. این تعامل را **Hepcidin** حفظ می‌کند که سطح سرمی آن با جذب آهن از روده و سطح فروپوریتین سرم نسبت عکس دارد.

- در اثر کمبود آهن مراحل زیر به ترتیب رخ می‌دهد:
- ۱- تخلیه ذخایر آهن که با کاهش آهن قابل رنگ‌آمیزی B.M و کاهش فریتین سرم مشخص می‌شود.
- ۲- کاهش آهن در گردش خون که با افت Fe سرم و افزایش TIBC مشخص می‌شود
- ۳- افت Hb، کم‌خونی میکروسیتیک و هایپوکروم در گسترش خون محیطی و ایجاد علائم

- **معیارهای آزمایشگاهی تشخیصی:** کاهش فریتین، کاهش آهن سرم، کاهش اشباع ترانسفرین، افزایش TIBC، افزایش پلاکت (ترومبوسیتوز)

آنمی بیماری مزمن

- شایعترین کم‌خونی در بیماران بستری در بیمارستان است
- علت: عفونت میکروبی مزمن، اختلال ایمنی مزمن (RA) و نئوپلاسم‌ها پاتوژن:
- ۱- مهم‌ترین: سطح بالای هپسیدین ناشی از التهاب مزمن (بواسطه‌ی سایتوکاین‌ها مثل IL6)
- ۲- کاهش تولید اریتروپوئیتین و کاهش ساخت پیش‌سازهای اریتروئید مغز استخوان

- **علائم آزمایشگاهی برخلاف آنمی فقر آهن:** ذخایر آهن مغز استخوان بالا، افزایش فریتین سرم و کاهش TIBC شباهت با IDA: آهن سرم پایین و آنمی هایپوکروم میکروسیتیک

وقتی RBCهای پوشیده از IgM و کمپلمان به نواحی مرکزی‌تر (گرم‌تر) بدن مهاجرت می‌کنند IgM آزاد شده و سلول‌ها فقط مفروش از C3b خواهند بود که یک مولکول اپسونین است و با فاگوسیتوز RBC به‌ویژه توسط سلول‌های کوپفر کبد، منجر به همولیز خارج عروقی می‌شود. (بنابراین در این بیماری نیز مشابه بیماری کمبود G6PD ممکن است هر دو نوع همولیز داخل و خارج عروقی ایجاد شود.)

۲ نتیجه مهم اتصال IgM:

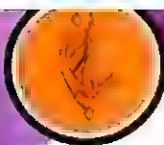
۱. آگلوتیناسیون (اتصال RBCها به یکدیگر توسط IgM پنج ظرفیتی)
 ۲. پدیده رینود (کند شدن جریان خون در مویرگ‌ها به دلیل آگلوتیناسیون)
- تشخیص آنمی همولیتیک اتوایمیون به نشان دادن آنتی‌بادی ضد RBC وابسته است که ممکن است بر روی گلبول قرمز متصل یا به صورت آزاد در سرم باشد (به ترتیب بوسیله‌ی گومبس مستقیم یا غیرمستقیم)**

آنمی همولیتیک ناشی از تروما به RBC

علل:

- ۱- دریچه مصنوعی قلب
- ۲- فیزیکی (دوی مارتن)
- ۳- آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک: آسیب به RBC حین عبور از عروق تنگ و ناهموار است که به دلایل ذیل دیده می‌شود: انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC، شایع‌ترین)، سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP)، فشار خون بدخیم، لوپوس اریتماتو (SLE)، بدخیمی منتشر.

در بررسی لام خون محیطی، سلول‌های آسیب دیده (Shistocytes) دیده می‌شوند که دارای مورفولوژی سلول خاردار (Burr cell)، سلول کلاه‌خودی (Helmet cell) و سلول سه گوش (Triangular cell) هستند.



نکته: اولین تغییر در خون محیطی، بروز نوتروفیل

هیپررسمانته است.

ماکروسیت‌ها گرچه به علت اندازه بزرگ خود هیپرکروم به نظر می‌رسند، اما MCHC طبیعی دارند.

◆ خصوصیات تشخیصی آنمی پرنیشیوز:

۱. سطح پایین B12 سرمی
۲. سطح طبیعی یا بالای فولات
۳. آنمی ماکروسیتیک، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و نوتروفیل هایپررسمانته
۴. اتوانتی‌بادی سرمی برضد فاکتور داخلی معده
۵. پاسخ رتیکولوسیتی قابل توجه ۲-۳ روز بعد از تجویز B12 تزریقی

آنمی آپلاستیک (A.A)

مشخصه این بیماری، سرکوب سلول رده‌ی میلوئیدی چند ظرفیتی و بدنال آن کاهش هر سه رده گلبول‌های قرمز، پلاکت و گرانولوسیت (پان سیتوپنی) می‌باشد.

پاتوژن AA کاملاً شناخته نشده است، اما ۲ علت عمده مطرح شده است:

- ۱- سرکوب خارجی وابسته به ایمنی (از طریق سلول‌های TH1 در برابر سلول‌های بنیادی خونساز که پس از مواجهه با دارو، عوامل عفونی و سموم و... دچار تغییر آنتی‌ژن شده‌اند)
 - ۲- اختلال داخلی در سلول‌های بنیادی (شواهد این علت نقایص ارثی تلومراز در تعدادی از بیماران است که باعث کاهش طول تلومر می‌شود)
- علائم بالینی:** ضعف و رنگ پریدگی (به دلیل آنمی)، پتشی و اکیموز (به دلیل ترومبوسیتوپنی)، عفونت (به دلیل نوتروپنی)
- در لام خون محیطی:** پان سیتوپنی، RBC نرموکروم، نرموسیت دیده می‌شود، گاه RBCها کمی ماکروسیت هستند اما رتیکولوسیتوز دیده نمی‌شود.

در بررسی مغز استخوان، بیوپسی مفیدتر از آسپیراسیون است، زیرا به علت سلولاریتی پایین مغز استخوان، و اشغال بیشتر فضای آن با چربی آسپیراسیون dry tap می‌باشد.

در بررسی بیوپسی مغز استخوان، بیش از ۹۰٪ فضای بین ترابیکول‌های استخوانی با چربی اشغال شده است و مغز استخوان هیپوسلولار است. گاه کانون‌های کوچکی از

لنفوسیت و پلاسماسل (که مورد آسیب قرار نمی‌گیرند) دیده می‌شود.

آنمی مگالوبلاستیک

به علت کمبود اسیدفولیک یا ویتامین B12 ایجاد می‌شود.

شایعترین علت کمبود فولات به علت کمبود تغذیه‌ای و شایعترین علت کمبود B12، آنمی پرنیشیوز (وخیم) در اثر آنتی‌بادی علیه فاکتور داخلی معده (حامل B12) می‌باشد.

نکته: در کمبود B12 برخلاف کمبود فولات، علائم عصبی

(دمیلینزاسیون ستون‌های خلفی جانبی طناب نخاعی) رخ می‌دهد. بنابراین با تجویز فولات در بیماران دچار کمبود B12، آنمی برطرف می‌شود اما علائم عصبی تشدید می‌گردد.

◆ خصوصیات آنمی مگالوبلاستیک:

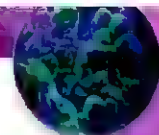
کمبود تغذیه‌ای اسید فولیک یا اختلال در جذب B12 با ایجاد نقص در سنتز DNA، باعث تأخیر بلوغ هسته و تقسیم سلولی می‌شوند. از آنجا که ساخت RNA و اجزای سیتوپلاسمی با سرعت طبیعی پیش می‌رود لذا سلول‌ها دچار N/C Asynchrony (عدم همخوانی هسته‌ای - سیتوپلاسمی) و بزرگی پیش سازهای سلولی در همه رده‌ها (اریتروئید، مگاکاریوسیتیک و میلوئید) و تشکیل مگالوبلاست در مغز استخوان خواهد شد. برخی از سلول‌های پیش‌ساز که نقص شدید در ساخت DNA دارند، دچار آپوپتوز میشوند (اریتروپتوز غیرمؤثر) و برخی دیگرچند تقسیم را متحمل شده و سپس از بین می‌روند. بنابراین اکثر بیماران **پان سیتوپنی** تجربه خواهند کرد.

بهترین وجه افتراق کمبود B12 و فولات (علاوه بر علائم عصبی):

اندازه‌گیری سطح فولات و B12 موجود در گلبول قرمز و سرم است.

مقایسه خصوصیات مورفولوژیک مغز استخوان (BM) و لام خون محیطی (PBS) در آنمی مگالوبلاستیک

	PBS	BM	
سلولاریتی	کم سلول	پرسلول	
رده اریتروئید	افزایش ماکروالوسیت (اریتروسیت‌های بزرگ و تخم مرغی شکل) که با MCV بالا همراه است.	افزایش مگالوبلاست (که از نرموبلاست‌ها بزرگ‌ترند و کروماتین هسته‌ای ظریف دارند)	
رده گرانولوسیت	نوتروفیل هایپررسمانته (تعداد لوب‌های هسته به ۵ یا بیشتر می‌رسد)، اولین تغییر در خون محیطی	متامیلوسیت غول‌آسا	
رده مگاکاریوسیتی	پلاکت بدشکل و بزرگ	بزرگ، با هسته‌های چند لوبه	



بیماری گلوبول‌های سفید

اختلالات غیر نئوپلاستیک

(۱) لنفادنیت

التهاب غدد لنفاوی به صورت موضعی یا منتشر در پاسخ به عفونت‌ها یا تحریک التهابی غیر میکروبی است که به دو صورت حاد و مزمن رخ می‌دهد.

(a) لنفادنیت غیر اختصاصی حاد

بدنبال برخی عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی موضعی یا منتشر رخ می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپی، غدد لنفاوی ملتهب، بزرگ و قرمز رنگ هستند.

در بررسی میکروسکوپی نمای اصلی، بزرگی مراکز زایگر (ژرمینال) دارای میتوز فراوان است. گاه ارتشاح نوتروفیل در اطراف فولیکول‌ها و سینوس‌ها در عفونت‌های چرکی همراه با تشکیل آبه و نکروز در موارد شدید دیده می‌شود.

(b) لنفادنیت غیر اختصاصی مزمن

بر اساس عامل مسبب در بررسی میکروسکوپی، سه الگوی زیر دیده می‌شود:

(الف) هیپرپلازی فولیکولار:

با فعال شدن سلول‌های B همراه است. علل هیپرپلازی فولیکولار: آرتريت روماتوئید، توکسوپلاسموز، مراحل اولیه عفونت HIV.

در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های واکنشی با

مراکز زایا فعال دیده می‌شود که از سلول‌های B متعدد، سلول‌های T پراکنده، ماکروفاژهای دارای بقایای هسته (ماکروفاژ tingible body) و شبکه‌ی سلول‌های دندریتیک فولیکولار تشکیل می‌شوند.

نکته: افتراق هیپرپلازی فولیکولار از لنفوم فولیکولار در مورفولوژی، با اهمیت است.

چند نکته:

- ✓ اسپلنومگالی به طور مشخص وجود ندارد. (در صورت وجود، علل دیگر در نظر گرفته شود)
- ✓ پاسخ به درمان با سرکوب ایمنی دیده می‌شود.

آزمی میلوپتیزیک

جایگزینی وسیع مغز استخوان توسط ضایعات مختلف مثل تومورها، گرانولوم‌ها و... می‌باشد.

علل:

- ✓ متاستاز (شایعترین علت) ناشی از سرطان‌های پستان، پروستات، تیروئید، ریه
- ✓ سایر سرطان‌ها مثل MM، لوکمی و لنفوم
- ✓ سل (گرانولوم)
- ✓ اختلالات ذخیره‌ای چربی
- ✓ استئواسکلروز

در بررسی لام خون محیطی؛ آزمی و ترومبوسیتوپنی

دیده می‌شود (لکوسیت‌ها کمتر گرفتار می‌شوند)، گاه

گلوبول‌های قرمز به صورت قطره اشک (tear drop)

دیده می‌شوند. ممکن است افزایش پیش سازهای نابالغ گلوبول‌های سفید و قرمز (لکواریتروبلاستوز) نیز در خون محیطی دیده می‌شود.

در بررسی مغز استخوان، بیماری زمینه‌ای و فیبروز (میلو فیبروز) مشاهده می‌شود.

پلی سیمی

- می‌تواند نسبی (کاهش حجم پلاسما) یا مطلق (افزایش توده RBC) باشد
- نوع مطلق شامل انواع زیر است:

۱. اولیه: پلی سیمی ورا (اریتروپویتین طبیعی یا پایین)

۲. ثانویه: اریتروپویتین بالا

- افزایش متناسب EPO: بیماری ریوی
- افزایش نامتناسب EPO (سندرم پارائئوپلاستیک): تومورهای مترشحه اریتروپویتین (HCC, RCC, همانژیوبلاستوم، مفرجه)



عوارض EBV: اختلال عملکرد کبد، یرقان و مهمترین عارضه: لنفوم سلول B (در افراد با نقص ایمنی سلول‌های T و HIV) در لام خونی محیطی لکوسیتوز (12-18000) همراه با لنفوسیتوز مطلق دیده می‌شود که بیشتر آنها لنفوسیت آتیپیک‌اند.

لنفوسیت‌های آتیپیک: بزرگ، با سیتوپلاسم فراوان حاوی تعدادی گرانول آزروفیلیک و هسته‌ی بیضی دنداندار، یا درهم پیچیده می‌باشند. در بررسی بافت‌شناسی، در غده لنفاوی، علاوه بر هیپرپلازی پاراکورتیکال (تجمع لنفوسیت‌های T تیپیک)، مختصری بزرگی فولیکول‌ها نیز دیده می‌شود.

گاهی سلول‌هایی شبیه رید شتنبزگ نیز در غدد لنفاوی یافت می‌شود که افتراق این بیماری از لنفوم هوچکین را دشوار می‌سازد.

تشخیص EBV:

۱. لنفوسیت آتیپیک مشخص در خون محیطی
۲. واکنش هتروفیل مثبت (Monospot test)
۳. افزایش تیتراژ آنتی‌بادی اختصاصی علیه EBV (مثل آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن کپسید)

۳) بیماری خراش گربه

لنفادنیت خود محدود دوران کودکی است که توسط بار تونلا هنسلی ایجاد می‌شود.

در حدود ۲ هفته پس از چنگ‌زدگی گربه، لنفادنوپاتی گردنی و زیر بغل (شایع‌ترین مکان‌ها) رخ می‌دهد گاه در ممل آزار پوستی، ندول یا وزیکول یا Eschar التهابی (نوعی پوسته‌ریزی) و بندرت انسفالیت، استئومیلیت یا ترومبوسیتوپنی رخ می‌دهد.

در بررسی مورفولوژی، در مرحله ابتدایی گرانولوم شبه سارکوئید و در ادامه گرانولوم همراه با نکروز مرکزی با تجمع نوتروفیل‌ها به صورت گرانولوم‌های ستاره‌ای نامنظم دیده می‌شود.

نکته: الگوی فوق علاوه بر بیماری خراش گربه در بیماری لنفوگرانولوم و تروم نیز دیده می‌شود. (آبسه‌ی ستاره‌ای شکل)

- **تشخیص بیماری:** سابقه‌ی تماس با گربه + یافته‌ی بالینی + تست سرولوژی مثبت آنتی‌بادی ضد بارتونلا + تغییرات ریخت‌شناسی گره لنفاوی.

موارد به نفع هیپرپلازی فولیکولار:

- ✓ ساختمان طبیعی غده لنفاوی حفظ می‌شود
- ✓ ندول‌ها اندازه و شکل‌های متفاوت دارند
- ✓ جمعیت مختلط لنفوسیت‌ها در مراحل مختلف تمایز با شکل‌های متفاوت دیده می‌شود
- ✓ فاگوسیتوز و میتوز فراوان در مرکز زایگر دیده می‌شود.
- ✓ رنگ‌آمیزی سلول‌های B فولیکولار از نظر BCL2 منفی است
- (ب) هیپرپلازی پاراکورتیکال:** با فعال شدن سلول‌های T پارافولیکولی همراه است که ممکن است به ایمونوبلاست‌های بزرگ تبدیل شوند و حتی منطقه B cell را نیز بپوشانند.
- علل هیپرپلازی پاراکورتیکال: پس از واکنش‌های (آبله)، داروهایی مثل فنوتین و عفونت‌های ویروسی مثل مونونوکلئوز عفونی (EBV)
- (ج) هیستوسیتوز سینوسی:** الگوی مزبور اغلب در غدد لنفاوی درناژکننده بدخیمی‌ها (مثلا سرطان پستان) دیده می‌شود و نشانه پاسخ ایمنی به تومور است.

در بررسی میکروسکوپی اتساع و برجستگی سینوزوئیدهای لنفاوی به علت هایپرتروفی اندوتلیوم پوشاننده و ارتشاح ماکروفاژهای هیستوسیتی داخل سینوس مشاهده می‌گردد.

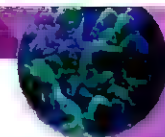
۲) مونونوکلئوز عفونی (EBV)

ناشی از ویروس ابشتاین باریا EBV (از خانواده هرپس ویروس) است. احتمالا، ویروس بعد از ورود به اپی‌تلیوم اوروفارنکس، به بافت لنفاوی زیرین شامل لوزه‌ها و آدنوئیدها انتشار می‌یابد و در آنجا، سلول‌های B دارای گیرنده EBV را آلوده می‌کند. در برخی از سلول‌های B، تکثیر و آزادسازی ویروس، صورت می‌گیرد ولی در اغلب سلول‌ها، ویروس با ژنوم سلول میزبان ادغام شده و منجر به عفونت نهفته می‌گردند.

در این بیماری دو دسته آنتی‌بادی تولید می‌شود.

۱. تکثیر پلی‌کلونال سلول‌های B آلوده که همراه با تشکیل آنتی‌بادی‌های هتروفیل (علیه RBC گوسفند) است.
۲. تحریک سیستم ایمنی که در ابتدا منجر به تولید IgM و سپس IgG اختصاصی (علیه آنتی‌ژن‌های کپسید ویروسی) می‌شود. IgG تا آخر عمر باقی خواهد ماند.

📌 **توجه:** سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8+) میزبان، در مهار تکثیر سلول‌های B آلوده نقش مهمی دارند. سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ اختصاصی ویروس به صورت لنفوسیت‌های آتیپیک در گردش خون می‌باشند (مشخصه‌ی مونونوکلئوز عفونی)



Pre Tcell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/ لنفوم پیش ساز سلول T)

این نئوپلاسم عمدتاً به صورت لنفوم مدیاستن با منشأ تیموس (محل تمایز اولیه Tcell) ظاهر می‌شود و می‌تواند در سیر خود به مغز استخوان نیز ارتشاح یابد (تبدیل به لوسمی). در پسران جوان شایعتر است.

در بررسی ژنتیکی جهش کسب عملکرد در ژن NOTCH1 در حدود ۷۰٪ موارد T-ALL مشاهده می‌شود.

تظاهرات بالینی ALL: بیماری تهاجمی با تظاهر حاد به صورت:

۱. علائم سرکوب عملکرد مغز استخوان: آنمی، تب و عفونت (نوتروپنی) و خونریزی ثانویه به کاهش پلاکت
۲. اثرات ناشی از ارتشاح تومور: درد استخوان و پریوست، هیپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی
۳. تظاهر دستگاه عصبی مرکزی: سردرد و استفراغ به دلیل گسترش به مننژ

مورفولوژی ALL: مغز استخوان پرسلول و پر شده توسط لنفوبلاست می‌باشد.

ویژگی لنفوبلاست: سلول‌های بزرگ، سیتوپلاسم کم بازوفیلیک (بنفش)، هسته بزرگ با کروماتین ظریف و منقوطا، هستک کوچک + میتوز بالا.
در T ALL سلول‌های مشابه در مدیاستن (تیموس) دیده می‌شود.

افتراق انواع ALL (B, T) و همچنین افتراق از AML بوسیله‌ی:

۱. **ایمنوفنوتایپ:** TdT مثبت (اختصاصی Pre - B Cell و Pre - T cell) به نفع ALL است و زیر گروه‌های B-ALL با مارکر CD19 (سلول B) و T-ALL با CD3 (سلول T)
۲. **رنگ آمیزی هیستوشیمی:** ALL رنگ آمیزی میلوپراکسیداز (MPO) منفی و رنگ آمیزی PAS مثبت است.

عوامل تأثیرگذار در پیش‌آگهی ALL در جدول ذیل خلاصه شده است.

Pre- B ALL کودکی: t(12-21) ← فیوژن ETV6-RUNX1
Pre- B ALL بالغین: t(9-22) ← فیوژن ABL-BCR

نئوپلاسم‌های گلبول‌های سفید

◆ نئوپلاسم لنفوئید

• **مارکرهای لنفوسیت‌های نابالغ Pre B cell و Pre T cell**
عبارتند از: TdT (ترمینال دزوکسی ریبونوکلوئید ترنسفراز که یک DNA پلی‌مراز است و در ۹۵٪ موارد وجود دارد) و مارکرهای اختصاصی تبار (lineage) شامل CD19 برای (Pre B cell) و CD3 برای (Pre T cell).

- ۱- مارکرهای لنفوسیت B بالغ: CD23-CD22-CD19-CD20-CD21 و ایمونوگلوبولین سطحی (Sig)
 - ۲- مارکرهای لنفوسیت T بالغ: CD8-CD4-CD3-CD2
 - ۳- مارکرهای سلول NK: CD56-CD16
 - ۴- مارکرهای رده میلوئیدی: CD117 (C-kit), CD13-CD14-CD15-CD64
 - ۵- مارکر سلول‌های بنیادی CD34 و CD33
 - ۶- مارکر سلول‌های لانگرهانس: CD1a
 - ۷- مارکرهای سلول رید - اشتروبرگ: CD30-CD15
- نئوپلاسم‌های لنفوئید، شامل گروه لنفوم هوچکین و غیره‌وچکین و انواع لوسمی می‌باشند و از یکدیگر قابل تمایز می‌باشند.

لنفوم‌های غیره‌وچکین (NHL)

لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد (ALL)

شایعترین نئوپلاسم کودکان است.

نئوپلاسم سلول‌های لنفوئیدی نابالغ (لنفوبلاست) می‌باشد.

Pre B cell lymphoma/ Leukemia (لوسمی/ لنفوم پیش ساز سلول B)

این بیماری عمدتاً به صورت لوسمی همراه با درگیری مغز استخوان - فون ممیطی مشاهده می‌شود و ۸۵٪ از لوسمی‌های اطفال را شامل می‌شود.
در کودکان کمتر از ۳ سال شایعتر است.
درصد بالایی همراه با جهش عملکرد فاکتور رونویسی PAX-5 می‌باشند.



در ایمونوفنوتایپینگ: سلول‌ها، شاخص‌های سلول B بالغ، شامل CD20-CD23، ایمونوگلوبولین‌های سطحی (SIg) مانند IgD, IgM و یکی از دو زنجیره کاپا یا لامبدا (نشانه مونوکلونالیتی) را بارز می‌کنند. علاوه به صورت غیرطبیعی CD5 (مارکر سلول T) نیز در B cellهای نئوپلاسمی بارز می‌شود. (وجه اشتراک با لنفوم مانتل) در بررسی کاربوتایپ: ۵۰٪ ناهنجاری کاربوتایپی دارند که شایع‌ترین آن کریزومی ۱۲ است. در این نئوپلاسم‌ها جابجایی کروموزومی نادر است. (برخلاف سایر نئوپلاسم‌های B سل) نکته: سلول‌های B نئوپلاستیک، با مهار عملکرد سلول‌های B طبیعی منجر به هیپوگاماگلوبولینمی می‌شوند. ناهنجاری ژن P53 با پروگنوز بد مرتبط است.

۲) لنفوم فولیکولر

لنفوم فولیکولر، عمدتاً در افراد مسن ($M=F$) دیده می‌شود، نسبتاً شایع است، که با لنفادنوپاتی منتشر بدون درد ظاهر می‌شود و در ۸۰٪ موارد، حین تشخیص B.M درگیر است اما درگیری خون محیطی اندک می‌باشد. درمان اصلی با Anti CD20 (ریتوکسیماب) می‌باشد.

در مورفولوژی

ساختمان طبیعی غده لنفاوی توسط تجمعات سلول‌های نئوپلاسمی با الگوی ندولار (فولیکولار) بهم می‌خورد. سلول‌های مزبور از منشاء Bcellهای مرکز زایگر بوده و اغلب از نوع سنتروسیستیک و ندرتا سنتروبلاستیک هستند. «سنتروسیست»‌ها، اندکی از لنفوسیت‌های در حال استراحت بزرگتر بوده، هسته (چین خورده) شکافدار نامنظم و کروماتین متراکم و خشن دارند. هستک‌ها نامشخص می‌باشند.

«سنتروبلاست»‌ها، ۳-۴ برابر لنفوسیت‌های در حال استراحت با کروماتین وزیکولار و دارای چندین هستک و سیتوپلاسم بیشتر می‌باشند.

نکته: اگر سلول‌های سنتروبلاستی، نوع غالب سلولی در لنفوم فولیکولار باشند، بیماری مهاجم‌تر خواهد بود و پروگنوز بدتر است.

در ایمونوفنوتایپینگ: علاوه بر بروز کل شاخص‌های سلول B (مانند، CD20)، همراه با BCL6، CD10 (مارکر سلول‌های مراکز زایای B) و BCL2 (مارکر آنتی‌آپوپتوز) را نیز بروز می‌دهند.

یش آنتی خوب ALL	یش آنتی بد ALL
سن ۱۰-۲۰ سال	سن زیر ۲ سال، بالای ۱۰ سال (نوجوانی و بزرگسالی)
شمارش پایین گلبول‌های سفید	جابجایی با درگیری ژن MLL
هیپریدیولیدی	بلاست خون محیطی بیشتر از 100000
t(21 و 12) و t(9-22)	شناسایی بیماری باقی مانده بعد از درمان

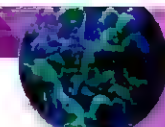
نئوپلاسم‌های مشتق از B Cell

۱) لنفوم لنفوسیتیک کوچک (SLL) / لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)

CLL/SLL نئوپلاسم سلول‌های B بالغ هستند که چنانچه لنفوسیت‌های خون محیطی بیش از ۵۰۰۰ cell/mm3 باشد تشخیص CLL و در غیر این صورت SLL خواهد بود. Cll شایع‌ترین لوسمی بزرگسالان در غرب است CLL/SLL اغلب زمان تشخیص بدون علامت است و گاه علائم غیراختصاصی چون بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی دیده می‌شود. لنف آدنوپاتی و هپاتواسپلنومگالی ۵۰-۶۰٪ دیده می‌شود.

در مورفولوژی: درگیری منتشر غده لنفاوی توسط

صفحاتی از لنفوسیت‌های کوچک با هسته گرد و متراکم و سیتوپلاسم اندک مشهود است. در میان آنها سلول‌های بزرگتری موسوم به پرولنفوسیت نیز دیده می‌شود. مشاهدات تجمعات پرولنفوسیتی با فعالیت میتوتیک به صورت مراکز تکثیر (proliferation center) پاتوگنومونیک CLL/SLL است. در خون محیطی لنفوسیتوز مطلق ناشی از لنفوسیت‌های بالغ و کوچک وجود دارد. درگیری کبد، مغز استخوان، طحال و گره لنفاوی تقریباً همیشه وجود دارد. لنفوسیت‌های نئوپلاستیک در گردش شکننده هستند و هنگام تهیه لام خون محیطی گسیخته می‌شوند و سلول‌های لکه‌ای (Smudge cells) را ایجاد می‌کنند.



در مورفولوژی، سلول‌های نئوپلاستیک با اشکال مختلف و بزرگ یا هسته گرد یا بیضی و کروماتین ظریف بوده و دارای چند هستک می‌باشند سیتوپلاسم متوسط تا فراوان و رنگپریده می‌باشد.

در ایمونوفنوتایپینگ، این نئوپلاسم، تمام شاخص‌های سلول B بالغ از جمله CD20 را بارز می‌کند به‌علاوه اکثر IgM یا IgG و برخی CD10 را بروز می‌دهند. (اگر در DLBCL مارکر BCL₂ مثبت باشد می‌تواند نشانه منشأ گرفتن آن از فولیکولار لنفوما باشد).
در بررسی کاربوتایپ، در ۳۰٪ موارد (۱۴؛۱۸) t و جهش در ژن BCL2 مشاهده می‌شود. به‌علاوه جهش BCL6 نیز درصد بالاتری دیده می‌شود.

• زیرگروه‌های اختصاصی DLBCL:

۱. DLBCL همراه با EBV (در نقص ایمنی و HIV و دریافت پیوند)
۲. DLBCL همراه با هریس ویروس سارکوم کاپوسی (KSHV) یا همان HHV-8 (به صورت لنفوم افیوزن اولیه با درگیری پلور، پریتون و پری‌کارد/در نقص ایمنی)
۳. DLBCL مדיاستن (در زنان جوان)

۵) لنفوم خارج گرهی ناحیه ی مارژینال (MALtoma):

این نئوپلاسم، (Mucosal associated lymphoid tissue lymphoma) MALT نیز نامیده می‌شود که در بافت لنفوئیدی وابسته به مخاطات مانند غدد بزاقی، روده، ریه و مناطق غیرمخاطی مانند پستان، ارییت و تیروئید دیده می‌شود. عمدتاً در زمینه التهاب مزمن رخ می‌دهد.

تمایل به درگیری بافت دچار التهاب مزمن به یکی از دو علت زیر دارد:

- ۱- بیماری اتوایمیون (تیروئید در هاشیموتو و غدد بزاقی در شوگرن)
- ۲- عفونت مزمن (مثل گاستریت ناشی از H پیلوری)

در مورفولوژی سلول‌های B کلونال به داخل پوشش اپیتلیال بافت درگیر ارتشاح یافته و تجمعات کوچک تشکیل می‌دهند (به

نام ضایعات لنفوپیتلیال)

نمای تشخیصی: سلول‌های تومورال لنفوئید با سیتوپلاسم

فراوان رنگ پریده یا تمایز پلاسما سلی

در ایمونوفنوتایپینگ، سلول‌ها، شاخص‌های سلول B، SIg به ویژه IgM را بروز می‌دهند اما CD5 و CD10 در سلول‌ها بارز نمی‌شود.

در بررسی کاربوتایپ: اغلب (۱۸؛۱۴) t مشاهده می‌شود که منجر به بیان نامناسب پروتئین BCL2 می‌شود. (پروتئین مهار کننده ی آپوپتوز و عامل بقای سلول‌ها)، بنابراین در مورفولوژی تومور، آپوپتوز و میتوز دیده نمی‌شود یا اندک است (افتراق از هایپرپلازی فولیکولار)

۳) Mantle cell lymphoma (لنفوم مانند سل):

عمدتاً در مردان مسن با خستگی و لنفادنوباتی ظاهر می‌شود. درگیری مغز استخوان، کبد و طحال و گوارشی شایع است. غیرقابل درمان و همراه با بقای اندک است.

در مورفولوژی، الگوی منتشر یا ندولار سلول‌های B نئوپلاستیک مشاهده می‌شود که این سلول‌ها کمی بزرگتر از لنفوسیت‌های طبیعی بوده هسته شکافدار نامنظم دارند و هستک واضح دیده نمی‌شود. گاه سلول‌ها بزرگتر و مشابه لنفوبلاست‌ها هستند.

B.M در اغلب موارد و خون محیطی در ۲۰٪ موارد درگیر است و گاه GI با ضایعات شبه پولیپی درگیر می‌شود. (سلول‌های Small Cleaved در زیر مخاط دستگاه گوارش به صورت مولتی‌فوکال دیده می‌شود که با پولیپ گوارشی اشتباه می‌شود. ضایعه Lymphomatoid polyposis نامیده می‌شود.)

در ایمونوفنوتایپینگ: سلول‌های تومورال CD20 (مارکر B سل)، CD5 بارز می‌کنند. همچنین سطح بالایی از پروتئین سیکلین D1 (تنظیم کننده سیکل سلولی) نیز دیده می‌شود.

در بررسی کاربوتایپ، تقریباً همه تومورها (11؛14) t را نشان می‌دهند منجر به افزایش سطح سیکلین D1 خواهد شد.

۴) لنفوم منتشر سلول B بزرگ (DLBCL)

این گروه مهمترین و شایعترین نوع لنفوم در بزرگسالان با سن متوسط ۶۰ سال است که به صورت توده‌ای غالباً علامتدار با رشد سریع در نواحی نودال یا اکسترانودال دیده می‌شود. (درگیری خارج گرهی شایعتر است به خصوص در GI و مغز) برخلاف سایر لنفوم‌های B سل درگیری کبد و طحال و مغز استخوان در ابتدا شایع نیست.

۶) Burkitt lymphoma (لنفوم بورکیت):

اغلب اطفال و جوانان را درگیر کرده و معمولاً در خارج غدد لنفاوی آغاز می‌گردد (توده‌های فک در مناطق اندمیک یا توده شکمی) و بسیار تهاجمی است.

در مورفولوژی میکروسکوپی: ضایعه از لنفوسیت‌های یکدست یا سبب متوسط تشکیل شده که دارای هسته گرد تا بیضی یا ۵-۲ هسته بوده و مقادیر متوسطی از سیتوبلاسم بازوفیل یا آمفوفیل حاوی واکوئل پرپی دیده می‌شود، فعالیت میتوتیک بالا می‌باشد. به علت آپوپتوز شدید و بدنبال آن حضور ماکروفاژها (جهت بلعیدن بقایای سلولی)، نمای «آسمان پرستاره» یا starry sky را ایجاد می‌کند. (به دلیل فضاهای روشن اطراف ماکروفاژ)

در ایمونوفنوتایپینگ، سلول‌ها تمام شاخص‌های B cell از جمله CD20، همراه با شاخص سلول‌های B مراکز (ایا) BCL6 (D10) را بارز می‌کنند. عمده موارد اندمیک و ۲۰ درصد موارد اسپورادیک با EBV مرتبط است.

در بررسی کاریوتایپ، اغلب (۸، ۱۴) با جایجایی ژن MYC دیده می‌شود، گاه (۸؛ ۲۲) t و (۲؛ ۸) t با درگیری جایگاه‌های زنجیره سبک کاپا (کروموزوم ۲) یا لامبدا (کروموزوم ۲۲) رخ می‌دهد.

۷) دیسکرازی‌های پلاسماسل (Monoclonal Gammopathy)

• مولتیپل میلوم شایع‌ترین دیسکرازی بدخیم پلاسماسل و شایع‌ترین نئوپلاسم لنفوئید در افراد مسن است. عمدتاً با ضایعات استخوانی لیتیک و مولتی‌فوکال (به ترتیب، در ستون مهره‌ها، دنده‌ها، جمجمه، لگن، ران)، نفروز میلومی، هایپرکلسمی، آنمی، عفونت‌های مکرر (اختلال عملکرد IgG طبیعی) و ضایعات Punched-out در گرافی جمجمه و استخوان‌ها مشخص می‌شود. شکستگی پاتولوژیک در مهره‌ها بیشترین شیوع را دارد.

Ig های مترشسه به نام M-Component (ایمونوگلوبولین غیرنرمال منوکلونال) در مولتیپل میلوم به ترتیب عبارتند

از: IgG (۶۰٪)، IgA (۲۰٪) و بندرت IgM، IgD یا IgE.

در بررسی مورفولوژیک مغز استخوان، افزایش پلاسماسل‌ها با خصوصیت غیرطبیعی مثل هسته برجسته و انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی حاوی ایمونوگلوبولین دیده می‌شود که ۹۰-۱۰٪ سلول‌های مغز استخوان را شامل می‌شوند.

درگیری کلیه (نفروز میلوم) با نکروز و آتروفی سلول‌های توبولی و Castهای پروتئینی در توبول‌ها، احاطه شده توسط سلول‌های ژانت چند هسته‌ای مشخص می‌شود.

اغلب مقدار زیادی زنجیره‌ی سبک آزاد در کنار ایمونوگلوبین کامل توسط سلول‌های تومورال تولید می‌شود که در ادرار دفع می‌شود (پروتئین بنس جهز) و عامل آمیلوئیدوز AL در MM می‌باشند.

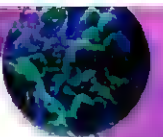
□ لنفوم لنفوپلاسماستیک: این بیماری با تکثیر مختلط سلول‌های B (از لنفوسیت‌های کوچک گرد تا لنفوسیت‌های پلاسماستیک تا پلاسماسل‌ها) مشخص می‌شود.

M Component در خون وجود دارد و عمدتاً از نوع IgM است. در این اختلال آنقدر IgM تولید می‌شود که نوعی سندرم هایپرویسکوزیته (ماکروگلوبولینمی والدنشتروم) ایجاد می‌گردد. بیمار دچار اختلالات بینایی، مشکلات عصبی، خونریزی، کرایوگلوبولینمی و پدیده رینود است.

در لنفوم لنفوپلاسماستیک لنفادنوباتی و هپاتواسپلنومگالی وجود داشته ولی ضایعات لیتیک استفوالی دیده نمی‌شود (برعکس مولتیپل میلوما)

نمای بافت شناسی در مغز استخوان:

۱. ارتشاح لنفوسیت، پلاسماسل و لنفوسیت‌های پلاسماستیک
۲. برخی سلول‌ها با کروماتین هسته‌ای وزیکولار و هسته مشخص
۳. انکلوژیون‌های PAS مثبت حاوی ایمونوگلوبولین در سیتوپلاسم (Russell body) و در هسته (Dutcher body) (راسل بادی و داجر بادی)
۴. هایپرپلازی ماست سل



لنفوم مشتق از T Cell

۱) لنفوم/لوسمی سلول T بالغین

با ویروس HTLV-1 مرتبط است و با ضایعات پوستی، لنفادنوپاتی منتشر، هپاتواسپلنومگالی، هیپرکلسمی و افزایش شمارش لنفوسیت‌ها (لنفوسیت $CD4^+$ بدخیم) در خون محیطی مشخص می‌شود. بیماری بسیار مهاجم است.

۲) Mycosis fungoides (M.F) و سندرم سزاری:

MF شایعترین نوع لنفوم پوستی است که معمولاً با بثورات اریترودرمیک غیر اختصاصی بروز می‌یابد و در ادامه به پلاک و نهایتاً به تومور تبدیل می‌شود. با پسونیزاسیون تشخیص افتراقی دارد.

در بررسی مورفولوژی، ارتشاح سلول‌های $CD4^+$

T کوچک با هسته چین فورده (Cerbiform)، شبیه مخ در درم فوقانی دیده می‌شود. سلول‌های نئوپلاستیک به آیدرم نیز ارتشاح یافته و تجمعات سلولی به نام آبسه پوئیر در آن‌جا تشکیل می‌دهند.

سندرم سزاری: با اریترودرمی اکسفولیاتیو منتشر همراه با حضور سلول‌های T توموری (سلول سزاری) در خون محیطی، مشخص می‌شود.

لنفوم هوچکین

تومورهای از منشأ B سل می‌باشند که بوسیله‌ی حضور سلول‌های زانت (غول آسا) به نام (ریداشتنبیگ (RS) مشخص می‌شود.

تظاهر بالینی: بزرگی غده لنفاوی بدون درد

نکته: برخلاف لنفوم غیرهوچکین از یک غده لنفاوی منفرد یا زنجیره‌ای از گره‌های لنفاوی شروع می‌شود و پله پله به سایر گره‌های لنفاوی گسترش می‌یابد

شامل ۵ گروه است:

۱- ندولار اسکلروز

۲- میکس سلولاریتی

۳- غنی از لنفوسیت (rich)

۴- کم لنفوسیت

۵- لنفوسیت غالب (Predominant)

به ۴ نوع اول هوچکین کلاسیک گفته می‌شود

همراهی با EBV شایع است (به ویژه گروه میکس سلولاریتی یا سلولاریته مخلوط)

• لازمه‌ی تشخیص هوچکین کلاسیک، مشاهده‌ی سلول ریداشتنبیگ (RS) است:

مورفولوژی RS: سلول بزرگ با هسته‌ی بزرگ چند لوبه، هستک برجسته و سیتوپلاسم فراوان صورتی یا شفاف نوع مشخص آن با دو هسته یا هسته‌ی دولوبه قرینه است که هر هسته دارای یک هستک بزرگ صورتی احاطه شده توسط منطقه شفاف می‌باشد (نمای شبیه چشم مغذ)

سلول‌ها در ایمنوفنوتایپ: $CD15$ و $CD30$ مثبت بوده اما بیان $CD45$ و آنتی‌ژن‌های T, B وجود ندارد.

◆ نوع ندولار اسکلروز:

بالینی: شایعترین نوع هوچکین، زن = مرد، تمایل به غدد لنفاوی مدیاستن و سوپراسترنال، افراد جوان، پیش‌آگهی عالی.

ریخت شناسی:

- ۱- نوع خاصی از RS به نام سلول لاکونا (هسته‌ی منفرد چند لوبه که در داخل یک فضای سیتوپلاسمی روشن و شفاف افتاده است و جمع شدگی سیتوپلاسم دور هسته دیده می‌شود)
- ۲- نوارهای کلاژنی (اسکلروز) که بافت لنفاوی را به ندول‌های مشخص تقسیم می‌کند (ندولار)

◆ نوع سلولاریتی مخلوط:

شایعترین نوع هوچکین در بالای ۵۰ سال، مردان شایعتر، همراهی بالا با EBV، تمایل بالا به انتشار و تظاهر سیستمیک (علائم B)

مورفولوژی: تعداد فراوان سلول RS کلاسیک در یک

(مینه‌ی التهابی مخلوط (میکس سلولاریتی) از لنفوسیت، ائوزینوفیل، پلاسماسل و ماکروفاژ

◆ نوع لنفوسیت غالب (lymphocyte predominant):

این زیر گروه تفاوت واضح با هوچکین کلاسیک دارد، پروگنوز عالی است و اغلب لنفادنوپاتی گردنی یا زیربغل منفرد تظاهر می‌یابد.

تفاوت‌ها: ۱- حضور یک نوع RS به نام سلول L&H (لنفوهایستوسیتی) با نمای شبیه ذرت بو داده (Popcorn) با هسته چند لوبه کم رنگ همراه با تعداد بسیار کم RS است. ۲- در ایمنوفنوتایپ $CD15$ و $CD30$ منفی بوده ولی مارکرهای سلول B مثل $CD20$ را

ایمنوفنوتایپ: بیان آنتی ژن های رده میلونید (CD15, CD64, CD117, CD13, CD14) + رنگ آمیزی میلوپراکسیداز (MPO) که از ALL افتراق دهنده است
بیان مارکر سلول های بنیادی خونساز (CD34) بر روی میلوبلاست.

تفاوت با ALL:

- ۱- ایمنوفنوتایپ
- ۲- تظاهر به صورت لنفوم یا توده ای بافتی (سارکوم گرانولوسیتی) نادر است.
- ۳- هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی نادرتر است.

مشخصه آنها در مورفولوژی رویت میلوبلاست یا پرومیلوسیت است که بیش از ۲۰٪ سلولاریتی مغز استخوان را در برمی گیرد.

میلوبلاست ها سلول های بزرگ با کروماتین ظریف و ۳-۵ هستک و گرانول های آزروفیل (قرمز رنگ) حاوی میلوپراکسیداز در سیتوپلاسم هستند. گاه در میلوبلاست ها و عمدتاً سلول های تمایز یافته تر به ویژه پرومیلوسیت های نئوپلاستیک در لوکمی پرومیلوسیتی حاد، گرانول های قرمز رنگ میله ای استوانه ای شکل و پراکسیداز مثبت به نام **Auer rods** دیده می شود که بسیار در تشخیص AML مفیدند و برای AML اختصاصی است. در سایر زیرگروه های AML، متوبلاست، اریتروبلات یا مگاکاریوسیت حضور دارند.

طبقه بندی AML بر اساس WHO

کلاس I. AML با جابجایی های مکرر کروموزومی:

- (۱) همراهی با ژن الحاقی ناشی از (۲۱/۸)t،
 - (۲) همراهی با ژن الحاقی (۱۶)Inv
 - (۳) همراهی با (۱۷/۱۵)t (که پروگنوز در هر سه مورد فوق مطلوب است).
 - (۴) همراهی با (۱۱q23)t پروگنوز بد دارد.
- کلاس II. AML** همراه با دیسپلازی چند رده: در صورت وجود سابقه MDS پروگنوز بسیار بد و در عدم وجود آن پروگنوز بد است
- کلاس III. AML** مرتبط با درمان: مرتبط با دریافت داروهای آلکیل کننده و کلاس ایی پودوفیلوتوکسین ها پروگنوز بسیار بد است.
- کلاس IV. AML** طبقه بندی نشده: زیر گروه ها بر اساس نوع تمایز (M۰-M۷) طبقه بندی می شوند پروگنوز متوسط دارند.

بیان می کند.

در هوچکین برخلاف لنفومهای NHL (غیرهوچکین)، درگیری گره های لنفاوی مزاتریک و حلقه والدیر نادر است و همچنین درگیری بافت های خارج گرهی نامعمول است.

نئوپلاسم های میلونیدی

نحوه تمایز سلول های رده میلونیدی به صورت زیر است.

سلول بنیادین میلونیدی: ←

- ✓ **میلوبلاست** ← پرومیلوسیت ← میلوسیت ← متامیلوسیت ← سلول بانده ← نوتروفیل
- ✓ **اریتروبلات** ← رتیکیلوسیت ← RBC
- ✓ **مونوبلاست** ← پرومونوسیت ← مونوسیت
- ✓ **مگاکاریوسیت** ← پلاکت

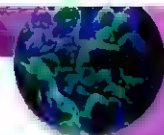
لوکمی ملوژن حاد (AML)

AML

عمدتاً بزرگسالان مسن تر با سن متوسط ۵۰ سال را گرفتار می کند
عمدتاً بیماران با تظاهر تب و عفونت (در اثر نوتروپنی)، ضعف و خستگی (آنمی) و خونریزی جلدی- مخاطی (ترومبوسیتوپنی) مراجعه می کنند
(به دلیل جایگزینی سلول های طبیعی مغز استخوان توسط میلوبلاست)
تمایل واضح به خونریزی (به ویژه CNS و لته) به خصوص در AML با (15-17)t (M3)، لوکمی پرومیلوسیتی حاد وجود دارد.
تومورهای با تمایز منوسیتی اغلب ارتشاح پوستی (لوکمی کوتیس) و لته ای دارند (M4, M5)
بهترین پیش گویی پروگنوز بیماری در حال حاضر: کاریوتیپ و تغییرات ژنتیکی است AML با (15,17)t, 16 Inv, (8, 21)t بهترین پروگنوز را دارند.

تغییرات ژنتیکی در AML:

(15-17)t در لوکمی پرومیلوسیتی حاد (M3) ← الحاق ژن RARA (گیرنده ی آلفا رتینوئیک اسید) به ژن PML (PML-RARA) ← پاسخ به درمان با ATRA (all ترانس رتینوئیک اسید) (8-21)t (M2), inv16 (M4) و ...
در حال حاضر طبقه بندی اصلی AML بر پایه ی ژنتیکی است



نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو

شامل ۴ نوع اختلال می‌باشد:

۱) CML (لوسمی میلوژنی مزمن): PCV (پلی‌سیتی ورا):

۳) میلوپیریوز اولیه و ۴) ترومبوسیتمی اساسی

نکته: وجه مشترک آنها، هیپاتواسپلنومگالی (و کمتر لنفادنوپاتی)، ناشی از کاشته شدن سلول‌های پیش‌ساز نئوپلاستیک و خونسازی اکسترامدولری در این اعضا بوده و نیز افزایش غیرطبیعی فعالیت تیروزین کینازی نیز وجود دارد.

وجه افتراق انواع نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو:

۱. در CML، ژن ادغام شده BCR-ABL پروتئین BCR-ABL با فعالیت تیروزین کینازی کد می‌کند.
۲. در بقیه اختلالات میلوپرولیفراتیو، شایعترین اختلال ژنتیکی، جهش در ژن JAK2 تیروزین کیناز است. که در تمام موارد پلی‌سایتمی ورا و ۵۰٪ موارد میلوپیریوز اولیه و ترومبوسیتمی اساسی وجود دارد.

۱) لوسمی میلوژن مزمن (CML)

در بررسی مورفولوژی، در فون محیطی بطور مشخص افزایش لکوسیت‌ها بیش از ۱۰۰۰۰۰ (عمدتاً نوتروفیل و متمایلویت و میلویت) همراه با افزایش بازوفیل و ائوزینوفیل و افزایش پلاکت‌ها مشاهده می‌شود.

در مغز استخوان، افزایش سلولاریتی، به علت هیپرپلازی پیش‌سازهای گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی در حال بلوغ مشهود است.

در طحال، به علت خونسازی خارج مغز استخوان بیمار مبتلا اسپلنومگالی شدید دارد و در پولپ قرمز آن نمایی شبیه مغز استخوان دیده می‌شود.

نکته: در تشخیص CML، بررسی فون محیطی ارزش بیشتری نسبت به مغز استخوان دارد.

در بررسی کاریوتایپ، در ۹۵٪ موارد اختلال ژنتیکی اکتسابی به صورت کروموزوم فیلادلفیا به علت فیوژن ژن‌های BCR و ABL ناشی از (۲۲؛ ۹) t دیده می‌شود و ۵٪ ژن ادغام شده مخفی می‌باشد.

سندرم میلودیسلاستیک (MDS)

اغلب در افراد ۵۰-۷۰ سال دیده می‌شود و ممکن است به صورت اولیه (ایدیوپاتیک) یا ثانویه به شیمی درمانی یا عوامل آلکیلان یا پرتوتابی ایجاد شود. MDS اختلال کلونال سلول‌های بنیادی مغز استخوان با نقص بلوغ سلول‌ها می‌باشد.

در MDS، مغز استخوان توسط سلول‌های پیش‌ساز چند ظرفیتی تغییر شکل داده، جایگزین شده که قابلیت تمایز به RBC، گرانولوسیت و پلاکت را به طور غیر موثر حفظ می‌کند در نتیجه مغز استخوان پر سلولی ولی در خون محیطی پان سیتوپنی دیده می‌شود.

در بررسی مورفولوژی در مغز استخوان، پیش‌سازهای هر سه رده غیرطبیعی هستند بنابراین خونسازی غیرموثر است.

✓ پیش‌سازهای اریتروئید، به صورت پیش‌سازهای اریتروئید مگالوبلاستوئید (مشابه کم‌خونی مگالوبلاستیک) یا به صورت Ring sideroblast (سلول‌های اریتروئیدی حاوی رسوبات آهن در میتوکندری به صورت حلقوی اطراف هسته) دیده می‌شوند.

✓ پیش‌سازهای گرانولوسیتی دارای بلوغ هسته‌ای یا گرانول‌های غیرطبیعی است

✓ پیش‌ساز رده مگاکاریوسیتی، سلول‌های کوچک با هسته‌های کوچک و منفرد را نشان می‌دهند.

در بررسی کاریوتایپ، در ۷۰٪ بیماران فقدان کروموزوم ۵ یا ۷ یا حذف بازوی بلند آنها (حذف 5q یا 7q) و تریزومی 8 دیده می‌شود.

- خطر بالای تبدیل به AML وجود دارد (۴۰-۱۰۰٪)
- عوامل مرتبط با پروگنوز بدتر: افزایش بلاست در مغز استخوان، وجود اختلالات سیتوژنتیک و جهش P53

تشخیص: معمولاً با یافته های آزمایشگاهی داده می شود. شمارش RBC به ۶-۱۰ میلیون در میکرولیتر و هماتوکریت به ۶۰ درصد می رسد. تعداد WBC ها و پلاکت ها افزایش دارند. میزان بازوفیل ها اغلب بالاست.

نکته: پلاکت ها اغلب عملکرد غیرطبیعی دارند به همین دلیل علاوه بر ترومبوز، خونریزی نیز شایع است.

(۳) میلو فیروز اولیه همراه با متابلازی میلوئید (MMM)

در این اختلال دوره ای کوتاه از تکثیر هر سه رده سلولی مغز استخوان دیده می شود و سپس به علت آزادسازی $TGF-\beta$ و PDGF از **مگا (ریوسیت ها)** (که باعث فعال شدن فیبروبلاست ها می شوند)، **فیروز مغز استخوان** ایجاد می شود. پان سیتوپنی حاصل از آن منجر به هماتوپوئز اکسترا مدولری (EMH) در کبد و طحال می شود که غیر مؤثر است.

بالینی: در بزرگسالان ۲۵ تا ۶۰ ساله شایعتر و با علائم اولیه غیراختصاصی ظاهر می یابد.

سیر بیماری: ۵۰٪ مرحله تسریع شده (accelerated) با پیشرفت کم خونی و ترومبوسیتوپنی، ۵۰٪ وارد بحران بلاستیک شده (۷۰٪ شبیه AML)

نکته: کروموزوم فیلادلفیا علاوه بر اینکه مهمترین معیار در تشخیص CML است، در ۲۵٪ مبتلایان به ALL نیز وجود دارد.

نکته: از آنجا که CML با لکوسیتوز حدود $100,000/\mu L$ ظاهر می یابد افتراق آن از واکنش های لوکموئید (افزایش شدید گرانولوسیت ها در پاسخ به عفونت، استرس، التهاب مزمن و نئوپلاسم ها) اهمیت دارد معیارهای افتراق عبارتند از: ۱) وجود کروموزوم فیلادلفیا در CML ۲) آلكالن فسفاتاز نوتروفیلی در CML وجود ندارد اما، در واکنش های لوکموئید و PCV افزایش می یابد.

(۲) پلی سیمی ورا (PCV)

هال مارک PCV، پان میلوژ (تولید فراوان نئوپلاستیک اجزاء اریتروئیدی، گرانولوسیتی و مگاکاریوسیتی) می باشد. اما در این بیماری تکثیر پیش سازهای اریتروئیدی غالب است.

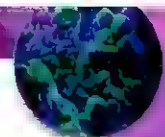
در PCV، اریتروپوئیتین پائین است. (برخلاف پلی سایتمی واکنشی) قویا مرتبط با جهش تیروزین کیناز JAK2 (۱۰۰٪ موارد) است.

مغز استخوان، پر سلول بوده و در آن هایپرپلازی سلول های اریتروئیدی، میلوئیدی و مگاکاریوسیتی دیده می شود.

تغییرات اصلی در پلی سیمی ورا ناشی از افزایش حجم غلظت خون است. تمام اعضا **پرفون** می باشند. هپاتواسپلنومگالی همراه با کانون های خون سازی خارج از مغز استخوان دیده می شود. افزایش ویسکوزیته و استاز عروقی سبب **ترومبوز و انفارکتوس** مخصوصاً در قلب، طحال و کلیه ها می شود. در یک سوم بیماران به علت اتساع عروق و عملکرد غیر طبیعی پلاکت ها، خونریزی رخ می دهد.

علائم: در بیمار مبتلا به PVC خارش شدید، زخم پیتیک، هماتمز، ملنا و حتی سندرم بودکیاری دیده می شود. (علائم خونریزی و ترومبوز)

PVC معمولاً به صورت بی سر و صدا و معمولاً در اواخر میان سالی ظاهر می کند. بیماران پلتوریک و اغلب تا حدودی سیانوتیک می باشند.



یافته‌های مورفولوژیک:

- ۱- طحال (جایگاه اصلی EMH): بسیار بزرگ می شود به طوریکه ممکن است دچار انفارکتوس‌های ساب کپسولار شود. در بافت شناسی تکثیر هر سه رده اریترئوئید، گرانولوسیت و مگاکاریوسیت مشاهده می‌شود، اما مگاکاریوسیت‌ها بارزتر هستند.
- ۲- کبد اغلب افزایش اندازه متوسطی دارد اما گره‌های لنفای معمولاً بزرگ نیستند.
- ۳- مغز استخوان کم سلول بوده و دارای فیبروز شدید است. (بیوپسی مغز استخوان جهت تشخیص ضروری است)

در مغز استخوان به صورت واضح **تجمعات مگاکاریوسیتها** با هسته‌های بزرگ تیره و **ابرماند** (Cloud like) دیده می‌شود.

- ۴- در خون محیطی ناهنجاری های RBC شامل اشکال هسته‌دار و غیرعادی (پوکی‌لویت ها، **سلول های قطره اشکی**)، همراه با WBCهای نابالغ (میلویت، متامیلوسیت) مشاهده می‌شود (**لگواریتروبلاستوز**). پلاکت‌ها اغلب شکل، اندازه و عملکرد غیر طبیعی دارند (پلاکت‌های بزرگ و غیرطبیعی)

نکته: گاه تابلوی بالینی و خونی بیماری کاملاً شبیه CML می‌گردد که تنها راه افتراق بررسی کروموزوم فیلادلفیا است.

بالینی: عمدتاً در افراد بالاتر از ۶۰ سال با کم خونی پیشرونده و اسپلنومگالی واضح و شدید تظاهر می‌یابد.

نئوپلاسم‌های هیستوسیتی

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس (LCH)

پرولیفراسیون کلونال سلول‌های لانگرهانس (ارائه دهنده آنتی ژن) است سلول‌های لانگرهانس سلول‌های دندریتیک نابالغی‌اند که به صورت طبیعی در بسیاری اعضا بخصوص در پوست دیده می‌شود. بیماری انواع مختلفی دارد و **همه مشترک آنها عبارتند از:**

- ۱) سلول‌هایی یا سیتوپلاسم فراوان و واکوئولار و با هسته وزیکولار در میکروسکوپ نوری؛
- ۲) بروز آنتی‌ژن‌های MHC کلاس II، CD1a و لانگرین در سطح سلول‌ها

۳) دارای ساختارهای توبولی، میله‌ای شکل و گاه **شبیه راکت تلیس**، به نام **گرانول‌های بیربک** یا **اجسام HX** در میکروسکوپ الکترونی هستند.

❖ **توجه:** موتاسیون ژنی غالب در ژن **BRAF** است. (ژن BRAF در پاتوژنز لوسمی سلول موئی، خال‌های خوش‌خیم، ملانوم بدخیم، کارسینوم پاییلری تیروئید و بعضی تومورهای کولون هم نقش دارد).

♦ انواع LCH:

۱) **Lettere - Siwe Disease** (هیستوسیتوز لانگرهانس چندسیستمی)
معمولاً قبل از ۲ سالگی رخ می‌دهد.

علامت بالینی اصلی **بثورات سبورئیک پوستی مولتی فوکل** ثانویه به ارتشاح سلول‌های هیستوسیتی است. علائم دیگر، هیپواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی، ضایعات ریوی و ضایعات لیتیک استخوانی می‌باشد درگیری مغز استخوان منجر به کاهش هر سه رده سلولی و **علائمی شبیه لوسمی حاد** و عفونت‌های مکرر می‌شود. در صورت عدم درمان به سرعت کشنده است.

۲) **هیستوسیتوز لانگرهانس تک سیستمی** (گرانولوم ائوزینوفیلیک) به صورت **تک کانونی** یا **چند کانونی** درگیری حفرات مغز استخوان، پوست، ریه یا معده شایعتر است.

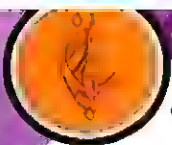
- نوع **تک کانونی** اغلب یک استخوان منفرد را درگیر می‌کند. شایعترین استخوان‌های درگیر، بخش فوقانی جمجمه، دنده و ران است.
- نوع **چندکانونی** معمولاً در اطفال با توده‌های استخوانی متعدد با گسترش بافت نرم تظاهر می‌یابد.

نکته: در گروهی از بیماران، درگیری استخوان جمجمه سلاتورسیکا، دیابت بی‌مزه و اگزوفتالمی موسوم به **تریاد هند - شولز - کریستین** دیده می‌شود.

اختلالات خونریزی دهنده

تفاوت خونریزی ناشی از **اختلالات پلاکتی** و **اختلالات فاکتورهای انعقادی:**

- ۱- **اختلالات پلاکتی** (تعداد، عملکرد، یا پتشی، کبودی و اکیموز پوستی، خونریزی از غشاهای مخاط (گوارشی، ادراری، منوراژی) و خونریزی به دنبال صدمات خفیف.
- ۲- **افتلال انعقادی:** خونریزی در مناطق عمقی (مفاصل)، مغزی، خونریزی شدیدتر، با ترومای شدیدتر



باکتریال قبلی نداشته و معمولاً در بزرگسالان خانم دیده می‌شود. اما HUS با غلبه‌ی نارسایی حاد کلیه و شروع در کودکی مشخص می‌گردد.

بیماری فون ویلبراند

بیماری فون ویلبراند ناشی از اختلال کمی یا کیفی فاکتور فون ویلبراند (VWF) رخ می‌دهد. مهمترین عمل VWF، تسهیل چسبندگی پلاکت‌ها به کلاژن ساب اپی تلیال و ایجاد لخته است. منبع اصلی تولید آن سلول‌های اندوتلیال است. عملکرد VWF با آزمون تجمع پلاکتی ریسستوستین ارزیابی می‌شود.

بیماری فون ویلبراند یک اختلال اتوزومال غالب است که با خونریزی خود به خودی از غشاهای مخاطی، خونریزی شدید زخم‌ها، منوراژی ظاهر می‌یابد. علائم آزمایشگاهی شامل افزایش BT (با یا بدون افزایش PTT)، تعداد پلاکت‌های نرمال و کمبود ثانویه فاکتور ۸ می‌باشد.

انواع بیماری فون ویلبراند: ۳ تیپ دارد:

- ۱- نوع I (کلاسیک): شایع‌ترین نوع است که با کاهش VWF همراه است. (VWF حامل فاکتور ۸ پلاسمایی است)
- ۲- نوع II (نقص عملکردی VWF): به دلیل از دست دادن مولتی مرهای دارای وزن مولکولی بالا است. دو زیر گروه II_a و II_b دارد که نوع II_b با ترومبوسیتوپنی خفیف همراه است.
- ۳- نوع III (عدم تولید VWF): شدیدترین نوع است که با علائم مشخصه هموفیلی (کاهش واضح فاکتور ۸) و اختلال پلاکتی همراه است.

هموفیلی A (کلاسیک)

هموفیلی A شایع‌ترین بیماری ارثی همراه با خونریزی جدی و یک اختلال وابسته به X مغلوب است که بر اثر کمبود فاکتور VIII ایجاد می‌شود. بیمار دچار کبودشدگی آسان و خونریزی حجیم به دنبال ضربات یا اعمال جراحی و همچنین خونریزی خود به خودی در مناطقی از بدن که به صورت طبیعی در معرض ضربه هستند. (مخصوصاً مفاصل) می‌شود. پتشی به طور مشخص وجود ندارد. یافته‌های آزمایشگاهی: PTT افزایش یافته و BT، PT و شمارش پلاکتی نرمال است.

ترومبوسیتوپنی

با پلاک $\leq 150,000$ در میکرولیتر مشخص می‌شود.

1) ITP (ایمپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی)

- ✓ آنتی‌بادی IgG ضد گلیکوپروتئین‌های غشاء پلاکت از نوع Ib/Ix یا IIb/IIIa در ۸۰٪ مبتلایان یافت می‌شود.
- ✓ دو گروه اولیه و ثانویه دارد که نوع اولیه دو زیر گروه بالینی دارد: (a) ITP مزمن در زنان ۴۰-۶۰ ساله (b) ITP حاد که خود محدود شونده بوده و در اطفال بدنبال عفونت‌های ویروسی دیده می‌شود.
- ✓ در صورت بزرگی طحال یا لنفادنوپاتی تشخیص ITP رد می‌شود و تشخیص‌های دیگر را باید در نظر داشت.
- ✓ در بررسی هیستولوژیک مغز استخوان نرمال است ولی اکثراً مگاکاریوسیت‌ها افزایش یافته است.

2) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین:

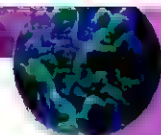
- ✓ ترومبوسیتوپنی ۲-۱ هفته بعد از درمان با هپارین ناشی از آنتی‌بادی IgG است که به صورت وابسته به هپارین به فاکتور ۴ پلاکتی متصل شده و ترومبوسیتوپنی می‌دهد علیرغم ترومبوسیتوپنی باعث ترومبوز هم می‌گردد.

3) میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک (HUS و TTP)

- ✓ TTP: با پتتاد تسب، ترومبوسیتوپنی، کم خونی همولیزی میکروآنژیوپاتیک، نقایص عصبی گذرا و نارسایی کلیه همراه است. بیماران دارای کمبود پروتئاز 13 ADAMTS هستند که تجزیه کننده فاکتور فون ویلبراند با وزن مولکولی بسیار بالاست که بیشتر ناشی از یک اتو آنتی‌بادی اکتسابی است.
- ✓ HUS: از نظر بالینی مثل TTP است ولی ADAMTS13 طبیعی است. به دنبال گاستروآنتریت با Ecoli سوش O157: H7 ایجاد می‌شود.
- HUS به واسطه کمبود عامل H (پروتئین تنظیمی کمپلمان) یا عوامل آسیب رساننده سلول‌های اندوتلیال (مثل شینگاتوکسین) ایجاد می‌شود. آسیب اندوتلیال باعث فعال شدن پلاکت‌ها و تجمع آنها می‌شود.

نقطه اشتراک انتهایی هر دو بیماری، ایجاد گسترده لخته های هیالین غنی از پلاکت در میکروسیرکولاسیون است.

نکته: انسداد عروق کوچک و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک در DIC و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک (HUS، TTP) مشترک است. اما در HUS و TTP، PT و PTT طبیعی است (برخلاف DIC). TTP برخلاف HUS دارای علائم نورولوژیک بوده، شواهد عفونت



ریخت شناسی:

- لخته‌های ریز فیبرینی در عروق کوچک همراه با انفارکتوس‌های زیر در ارگان‌های مختلف مثل کلیه، آدرنال، مغز، قلب دیده می‌شود.
- درگیری آدرنال موجب سندرم واتر هاوس- فریدریکسن می‌شود.

در DIC حاد (مثل عوارض مامایی) مشکلات خونریزی دهنده و در DIC مزمن (مثل سرطان) مشکلات ترومبوتیک غالب هستند.

- **علائم آزمایشگاهی:** کاهش پلاکت، افزایش PT و PTT، افزایش D-Dimer و محصولات تجزیه‌ی فیبرین (FDP) در پلاسما.

♦ هموفیلی B (بیماری کریسمس):

این بیماری ناشی از کمبود شدید فاکتور IX و یک اختلال وابسته به X است که از نظر بالینی از هموفیلی A غیرقابل افتراق بوده ولی در مقایسه با آن شیوع بسیار کمتری دارد. PTT در بیمار مبتلا افزایش یافته ولی BT نرمال است.

اسپلنومگالی

علل اسپلنومگالی ماسیو (حجیم) با (وزن بیش از ۱۰۰۰ گرم) عبارتند از:

- ۱- اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن مثل CML و میلو فیروز همراه با متابلازی میلوئید.
- ۲- لوسمی لنفوسیتی مزمن
- ۳- لوسمی سلول مویی
- ۴- لنفوم‌ها
- ۵- مالاریا
- ۶- بیماری گوشه
- ۷- تومورهای اولیه طحال

DIC (انعقاد منتشر داخل عروقی)

عارضه‌ی بیماری از بیماری‌هاست: شایع‌ترین ← سپسیس، عوارض بارداری، بدخیمی‌ها، تصادفات جدی (صدمات مغزی) یا صدمات شدید سوختگی

پاتوژنز و عامل آغازگر:

- ۱- آزاد شدن فاکتور بافتی (TF) یا مواد ترومبوپلاستیک به گردش خون
- ۲- آسیب وسیع اندوتلیال عروق

تظاهر و علائم به دلیل:

۱. فعال شدن سیستمیک مسیر انعقادی ← منجر به **لخته** در عروق کوچک سرتاسر بدن (انفارکتوس‌های میکروسکوپی، هایپوکسی بافتی، لیز گلبول‌های قرمز حین عبور از عروق ریز انسداد یافته = **آنمی**

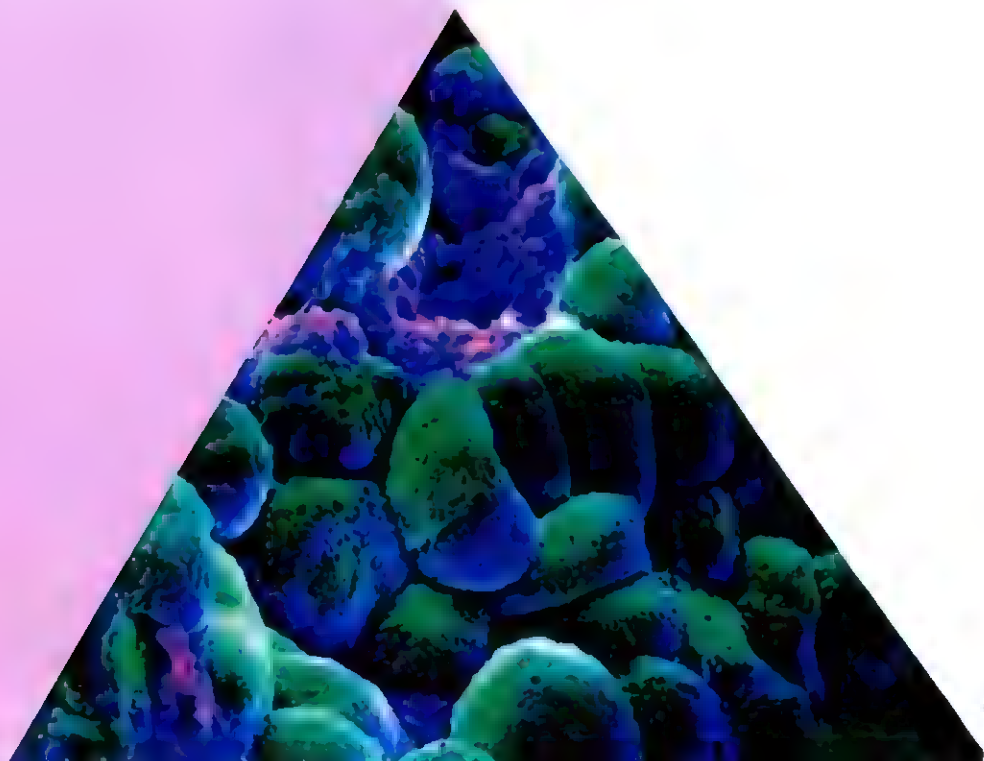
همولیتیک میکروآنژیوپاتیک)

۲. به دلیل مصرف بیش از حد فاکتورهای انعقادی و پلاکت همراه با فعال شدن ثانویه فیبرینولیز ← ایجاد **همنریزی** (کوآگولوپاتی مصرفی)

دستگاه تناسلی مؤنث

و پستان

فصل پنجم



دستگاه تناسلی مؤنث و پستان

کوندیلوما

به هر ضایعه‌ی زگیلی در وولو، کوندیلوما گفته می‌شود و معمولاً به اشکال زیر دیده می‌شود:

۱. **کوندیلوما لاتوم:** ضایعات پهن و مختصر برجسته که در سیفلیس ثانویه دیده می‌شوند

۲. **کوندیلوما اکومیناتوم:** ممکن است پایپلاری و برجسته یا مسطح باشد. اغلب ضایعات متعدد به رنگ قرمز صورتی تا قهوه‌ای صورتی می‌باشند. در ۹۰ درصد موارد با HPV تایپ ۶ و ۱۱ مرتبط است.

شاه علامت عفونت HPV: در بافت شناسی **کویلوسیتوز سلولی** است (واکنش‌های سیتوپلاسمی به صورت ناحیه‌ی شفاف اطراف هسته و چروکیدگی هسته) خطر اندک برای تغییر شکل بدخیمی داشته و معمولاً به سمت کارسینوم نمی‌رود.

کارسینوم سلول سنگفرشی

غالباً در زنان بالای ۶۰ سال رخ می‌دهد از نظر بیولوژیک دو نوع SCC وولو دیده می‌شود.

غیر مرتبط با HPV	مرتبط با HPV	
(-)	۹۰-۷۵٪	همراهی با HPV 16,18
مسن	جوانتر	سن بیمار
	+	سابقه مصرف سیگار
همراهی با VIN dVIN (تمايز یافته) یا آتیپی کمتر محدود به لایه بازال و کراتینیزاسیون	همراه با VIN با درجات شدیدتر آتیپی و کارسینوم درجا (CIS)	همراهی با VIN (نئوپلازی داخل اپی‌تلیال وولو)
تک کانونی	چند کانونی و زگیلی شکل	تک ضایعه
Well differentiated همراه با کراتینیزاسیون	Poorly differentiated	میزان تمايز SCC
لیکن اسکروز و لیکن سیمپلکس کرونیکوس	کارسینوم درجا، کوندیلوما واژن و سرویکس ناشی از HPV	همراهی با ضایعات دیگر

SCC مرتبط با HPV معمولاً به صورت چند کانونی و زگیلی شکل و با تمايز کم تظاهر می‌یابد در حالی که SCC غیرمرتبط با HPV اغلب تک کانونی بوده و به صورت کراتینیزه و خوب تمايز یافته تظاهر می‌یابد.

تظاهر اغلب به صورت لکوپلاکی و یک چهارم موارد پیگمانته است. متاستاز با عمق تهاجم ارتباط دارد.

ضایعات وولو (Vulva) و واژن

پوشش آن مشابه پوست از نوع اپی‌تلیوم سنگفرشی بوده و به بیماری‌های مشابهی نیز دچار می‌شوند.

♦ لیکن اسکروز:

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعه به صورت پلاک یا پاپول سفید رنگ (لکوپلاکی) با سطح صاف شبیه کاغذ دیده می‌شود. در خانم‌های یائسه و دختران قبل از بلوغ شایع است.

در بررسی میکروسکوپی: در اپیدرم، ناکی اپیدرم و از بین رفتن فرورفتگی‌های اپیدرم (Rete pegs) دیده می‌شود. **فیبروز** درم سطحی به صورت ناحیه بدون سلول و یکدست همراه با ارتشاح نواری شکل لنفوسیت در عمق درم دیده می‌شود.

وجود سلول‌های T فعال و افزایش بیماری‌های اتوایمیون در مبتلایان، احتمال **واکنش اتوایمیون** را مطرح می‌کند. خود لیکن اسکروز خوش خیم است اما در ۵-۱٪ موارد احتمال SCC HPV منفی در طول عمر وجود دارد.

♦ لیکن سیمپلکس کرونیکوس

در این ضایعه، در بررسی میکروسکوپی، در اپیدرم **افزایش ضخامت** (برخلاف لیکن اسکروز) و هیپرکراتوز مشاهده می‌شود. گاه میتوز شدید در لایه‌های بازال و سوپرابازال اپیدرم دیده می‌شود. اما آتیپی وجود ندارد. در درم، ارتشاح التهابی دیده می‌شود.

تظاهر آن مانند لیکن اسکروز به صورت **لکوپلاکی** است. (ضایعات بدخیم وولو نیز می‌توانند به صورت لکوپلاکی تظاهر یابند، بنابراین در مورد رویت لکوپلاکی انجام **بیوپسی الزامی** است.)

پازه وولو

همانند پازه پستان نوعی کارسینوم اینترا اپی تلیال است اما در غلاف پازه پستان که همواره با کارسینوم زمینه‌ای همراه است، پازه وولو اغلب با بدفیمی (زمینه‌ای همراهی ندارد). احتمالاً تومور از اختلال تمایز در سلول‌های پروژنیاتور اپی تلیالی اپیدرم منشاء می‌گیرد. در بررسی میکروسکوپی: ضایعه به صورت پلاک پوسته ریزنده، کراسته و قرمز رنگ دیده می‌شود که مشابه درماتوز التهابی می‌باشد.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های بزرگ منفرد یا گروهی با سیتوپلاسم روشن و گرانولر و گاه همراه با واکوئل‌های سیتوپلاسمی دیده می‌شوند که در اپیدرم ارتشاح می‌یابند.

در پازه وولو وجود موسین با رنگ آمیزی پرئودیک اسید شیف (PAS) شناسایی می‌شود و منجر به افتراق آن از ملانوم وولو که فاقد موسین است، می‌شود.

آدنوکارسینوم سلول شفاف واژن

در سنین جوانی و در دختران مادرانی که در طی بارداری DES (دی اتیل استیل بسترول) مصرف کرده‌اند ایجاد می‌شود. در یک سوم جمعیت در معرض خطر، آدنوکارسینوم سلول شفاف از ضایعه‌ای به نام آدنوز واژینال منشاء می‌گیرد و که ضایعه‌ای خوش خیم است و در ظاهر به صورت کانون‌های قرمز گرانولار دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی آدنوز واژینال: در مخاط واژن انکلوژیون‌های (فرورفتگی) میکروکیستیک یا غدد کوچکی دیده می‌شود که ممکن است مفروش از اپی تلیوم مترشح موسین یا استوانه‌ای مژکدار باشند.

ضایعات سرویکس (گردن رحم)

تومورهای سرویکس

◆ SIL (Squamous Intraepithelial lesion)

که در گذشته CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) گفته می‌شد.

حداکثر بروز آن در سن ۳۰ سالگی است و اغلب SCC سرویکس از آن منشاء می‌گیرد.

ریسک فاکتورهای دخیل در ایجاد SIL و کارسینوم مهاجم که مستقیماً با تماس با HPV مرتبط است:

۱. سن پایین در اولین تماس جنسی
۲. شرکای جنسی متعدد
۳. شریک مذکر دارای شرکای جنسی قبلی متعدد
۴. عفونت پایدار با انواع پرخطر HPV (16, 18)

✓ HPV تمایل به ابتلای سلول‌های سنگفرشی نابالغ ناحیه بینابینی transitional (محل اتصال اگزوسرویکس و اندوسرویکس) دارد. ✓ اغلب عفونت‌های HPV گذرا بوده و با پاسخ ایمنی از بین می‌رود و در زیرگروهی که پایدار بمانند خطر SIL و کارسینوم مهاجم وجود دارد.

✓ در واریانت‌های پرخطر HPV، پروتئین‌های E6, E7 و ویروس، به ترتیب P53 و RB میزبان (ژن‌های سرکوبگر تومور) را مهار می‌کنند و موجب تکثیرش از حد سلول‌ها و مهار بلوغ می‌شود. ✓ علیرغم ارتباط قوی میان HPV و سرطان سرویکس، جهت ایجاد نئوپلاسم کافی نمی‌باشد و عوامل متعدد دیگر مانند نقص ایمنی، وضعیت هورمونی یا عفونت‌های همزمان منتقله از راه جنسی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند.

تفاوت میان انواع کم خطر و پرخطر HPV:

✓ انواع 16, 18 (پرخطر): مسئول ۷۰٪ موارد SIL و کارسینوم سرویکس، احتمال عفونت پایدارتر، خطر بالاتر پیشرفت به سمت کانسر مهاجم سرویکس، تمایل به الحاق به ژنوم میزبان دارد. ✓ انواع ۱۱ و ۶ (کم خطر): عامل کوندیلوما در سرویکس و شایعتر در وولو و واژن، وارد ژنوم میزبان نمی‌شوند، عفونت ناپایدار که اغلب درمان می‌شوند.

در بررسی برش‌های بافتی CIN به سه گروه تقسیم می‌شود:

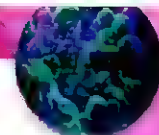
*LSIL: low grade squamous intra epithelial lesion (CIN1)

*HSIL: High grade (CIN 2, 3)

*CIS: carcinoma insitu

LSIL: مستقیماً به کارسینوم مهاجم پیشرفت نمی‌کند و اغلب پسرقت می‌کنند و (۱۰٪) بیماری‌ها به HSIL تبدیل می‌شوند. ۱۰ برابر شایعتر از HSIL هستند / با عفونت HPV پروداکتیو همراه است.

HSIL: همراه با الحاق ویروس به ژنوم میزبان، افزایش تکثیر و فقدان بلوغ سلولی و خطر بالاتر پیشرفت به سمت کارسینوم است.



انتشار به غدد لنفاوی لگنی، به عمق تومور و تهاجم آن به عروق لنفاوی بستگی دارد.

از نظر میکروسکوپی کارسینوم مهاجم سرویکس شامل آشیانه‌ها و استطاله‌هایی از سلول‌های سنگفرشی است که منجر به پاسخ استرومایی دسموپلاستیک می‌شوند. شامل موارد با کمترین تمایز تا تمایز خوب (با تشکیل مروارید کراتینی) می‌باشد.

◆ اندوسرویکال پولیپ:

احتمالاً منشأ التهابی دارند و بالقوه بدخیم نیستند.

در بررسی ماکروسکوپی: به صورت توده‌های پولیپوئید، با سطح براق و صاف دیده می‌شوند و در برش دارای فضاهای کیستیک مملو از ترشحات موسینی می‌باشند.

در بررسی میکروسکوپی: اپی‌تلیوم سطحی و لایه پوشاننده کیست‌ها همان اپی‌تلیال استوانه‌ای مترشحه‌ی موسین است. استرومای پولیپ ادماتو بوده و گاه ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای دیده می‌شود ممکن است متاپلازی سنگفرشی و اولسر ایجاد شود.

ضایعات جسم رحم (Corpus)

اندومتری

التهاب آندومتر است که دارای انواع زیر است:

- ✓ **اندومتریت هاد:** پاسخ نوتروفیلی غالب است.
- ✓ **اندومتریت مزمن:** پاسخ لنفوپلاسماسل غالب است، جهت تشخیص حضور پلاسماسل الزامی است.

✓ در بررسی بافت‌شناسی اندومتری در کل، ارتشاح نوتروفیل در آندومتر و غدد سطحی و ارتشاح لنفوپلاسماسل در استروما دیده می‌شود.

✓ در عفونت کلامیدیایی ارتشاح سلول التهابی با فولیکول‌های لنفاوی واضح مشاهده می‌شود.

✓ عمدتاً بدنبال سل اندومتریت گرانولوماتو ایجاد می‌شود که با سالپنژیت و پرتونیت سلی همراه می‌باشد.

مشخصه LSIL:

- ۱- دیسپلازی در یک سوم تحتانی اپیتلیوم سنگفرشی
- ۲- تغییرات کویلووسیتی در لایه‌های فوقانی اپیتلیوم

مشخصه HSIL (CINII)

- ۱- گسترش دیسپلازی به یک سوم میانی اپیتلیوم (تنوع در اندازه سلول و هسته، ناهمگونی کروماتین هسته)
- ۲- وجود میتوز در لایه‌های بالاتر از لایه بازال (برخی از میتوزها آتیپیک هستند)
- ۳- سلول‌های لایه‌ی سطحی تا مدتی تمایز یافته بوده و گاه تغییر کویلووسیتیک نشان می‌دهند.

مشخصه HSIL (CINIII)

- ۱- فقدان بلوغ سلولی
- ۲- تنوع زیاد در اندازه هسته و سلول
- ۳- میتوز غیرطبیعی

نکته: تغییرات کویلووسیتی وجود ندارد

این تغییرات در تمام لایه‌های پوششی دیده می‌شود.

نکته: با وجود آنکه HSIL پیش‌بدخیم هستند (فقط ۱۰٪ خطر پیشرفت به کانسر وجود دارد)، اما اغلب به سمت کانسر مهاجم پیشرفت نمی‌کند و حتی ممکن است پسرفت کند. پیشرفت SIL به کارسینوم مهاجم متغیر و غیرقابل پیش‌بینی، نیازمند HPV همراه با جهش در ژن‌های مختلف است. عوامل خطر پیشرفت: سیگار، HIV، نقص ایمنی.

غربالگری سرطان سرویکس و تشخیص ضایعات زودرس SIL بوسیله‌ی پاپ اسمیر انجام می‌گیرد که سلول‌های تراشیده شده از ناحیه ترانزیشنال سرویکس با رنگ آمیزی پاپانیکولا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

تمایل به تست HPV DNA نیز در حال افزایش است که بسیار حساس اما غیراختصاصی‌تر از پاپ اسمیر است و در زنان بالاتر از ۳۰ سال توصیه می‌شود.

◆ کارسینوم مهاجم سرویکس:

شایعترین سرطان سرویکس **سرطان سلول سنگفرشی** (75% SCC) است. تمام انواع کانسر سرویکس با HPV همراهی دارند. حداکثر بروز آن در سن ۴۵ سالگی است. و ریسک فاکتورهای آن مشابه CIN می‌باشد. (حداکثر بروز CIN در سن ۳۰ سالگی است).

در بررسی ماکروسکوپی: مانند CIN از ناحیه ترنسفورماسیون (بینابینی) منشأ می‌گیرد و به صورت ضایعات اگزوفیتیک دیده می‌شود.

هیپرپلازی اندومتر

حاصل سطوح بالای استروژن و نسبت بالای استروژن - پروژسترون به مدت طولانی می‌باشد، با افزایش نسبت غدد به استروما مشخص می‌شود و پیش‌ساز مهم کانسر اندومتر می‌باشند.

علل آن عبارتند از:

سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری، سندرم تخمدان پلی کیستیک، چاقی، تومورهای سلول گرانولوزا- تکای تخمدان، تجویز طولانی استروئید بدون پروژسترون.

انواع هیپرپلازی اندومتر عبارتند از:

۱. **هیپرپلازی بدون آتیپی:** ریسک اندک تبدیل به کارسینوم
۲. **هیپرپلازی آتیپیک** علاوه بر افزایش غدد، با آتیپی سلولی همراه است (نام دیگر Endometrial intraepithelial neoplasia). بیشترین شانس تبدیل به کارسینوم اندومتر را دارد. (۲۰-۵۰٪)

نکته: غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور PTEN در درصد بالای موارد همراه با آتیپی دیده می‌شوند (مشابه کارسینوم رحم)

تومورهای رحم

♦ کارسینوم اندومتر

شایعترین سرطان دستگاه تناسلی مونث در کشورهای غربی می‌باشد. شایعترین سن بروز آن ۶۵-۵۵ سالگی است و زیر ۴۰ سال نادر است. دو نوع شایع آن، اندومتریوئید و سروز است. اندومتریوئید با افزایش استروژن و در زمینه هیپرپلازی اندومتر رخ می‌دهد در حالی که نوع **سروزی** در زمینه آتروفی اندومتر و در زنان مسن دیده می‌شود.

ریسک فاکتورهای کارسینوم اندومتر نوع اندومتریوئید:

۱. چاقی
۲. دیابت
۳. هیپرتانسیون
۴. ناباروری
۵. مواجهه با استروژن بدون پروژسترون

اندومتریوتیت اغلب در نتیجه‌ی نایسریا گنوره یا کلامیدیا تراکوماتیس بوده و جزئی از PID (بیماری التهابی لگنی) است

آدنومیوز

تعریف: وجود بافت اندومتریال در میومتر
آشیا نه‌هایی از استروما یا غدد اندومتر یا هر دو، در میومتر دیده می‌شود.
میومتر نیز هیپرپلازی واکنشی نشان داده و ضخیم می‌شود.
آدنومیوز بافت **غیر عملکردی** اندومتر است و با خونریزی همراه نیست.

اندومتریوز

تعریف: حضور بافت اندومتر (غدد و استروما) در محلی **فارج از رحم** است. کاشته شدن لایه **عملکردی** اندومتر در کانون‌های مختلف مثل تخمدان، بن‌بست دوگلاس، رباط‌های رحمی، لوله فالوپ و با شیوع کمتر حفره صفاق، درناحیه ناف، غدد لنفاوی، ریه، قلب یا استخوان رخ می‌دهد. معمولاً چند کانونی است.

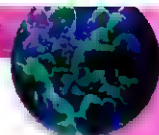
در بررسی ماکروسکوپی: ضایعه به صورت ندول‌ها یا توده‌های قرمز - آبی تا زرد قهوه‌ای دیده می‌شود. در تخمدان‌ها، به صورت کیست‌های بزرگ پر از خون به نام **کیست شکلاتی** مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: تشخیص منوط به وجود هر دو یافته‌های زیر است (**هر دو الزامی است**)

۱. غدد اندومتر
 ۲. استرومای اندومتر
- در اغلب موارد بافت اندومتر تحت خونریزی دوره‌های قرار گرفته (بافت عملکردی) و در اثر خونریزی‌های مکرر فیبروز و نهایتاً چسبندگی ایجاد می‌گردد.

علائم: نازایی، درد (دیس منوره، دیس پارونی، دیزوری، درد لگنی)

نکته: بافت اندومتریوز نه تنها نابجا، بلکه **غیرطبیعی** نیز است (مثل افزایش پروستاگلاندین E2 و تولید موضعی استروژن)



تومورهای میومتر

لیومیوم		
لیومیوسارکوم	لیومیوم	منشأ
سلول‌های مزانشیمی میومتر	سلول‌های عضله صاف میومتر	
عمدتاً منفرد	عمدتاً متعدد، ندرتاً منفرد	تعداد
توده‌های نرم، خونریزی دهنده و نکروتیک	توده‌های با حدود مشخص خاکستری - سفید رنگ به صورت ساب موکوزا، ساب سروزا، اینترا مورا، سطح برش با نمای گردبادی	در بررسی ماکروسکوپی
درجات مختلف تمایز در سلول‌های دوکی نکروز تومورال، آتیپی سلولی، میتوز (به عدد هر سه نمای فوق الزامی است)	دستجات سلول‌های عضلانی شبیه میومتر طبیعی - وجود کانون‌های فیروزه، کلسیفیکاسیون، خونریزی، دژنراس کبستیک	در بررسی میکروسکوپی
سن	سن باروری	خام‌های پائنه

- ✓ لیومیوم‌ها به علت سفت بودن در بالین «فیبریوئید» هم گفته می‌شود
- ✓ لیومیوم‌ها با اختلالات راجعه کروموزومی در کروموزوم ۶ و ۱۲ همراهی دارند.
- ✓ استروژن و تحریکات هورمونی (قرص OCP) در رشد لیومیوم موثرند.

تخمندان‌ها

کیست فولیکولار و کیست لوتئال

بسیار شایعند و فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شوند. منشأ آنها از فولیکول‌های بالغ پاره نشده یا فولیکول‌های پاره شده و بلافاصله مسدود شده می‌باشند.

کیست‌های فولیکولار عمدتاً از سلول‌های گرانولوزا و کیست‌های لوتئال از سلول‌های گرانولوزای لوتئینهز مفروش می‌شوند که گاه به علت فشار بالای مایع تجمع یافته آتروفی دیده می‌شود کیست‌ها اغلب کوچک (۱-۱/۵ سانتی‌متر) و متعدد بوده و درست زیر پوشش سروزی تخمدان قرار دارند.

کارسینوم		کارسینوم سروزی
اندومتر یوئید	اندومتر یوئید	اندومتر
سن	حوالی یائسگی	زنان مسن
مرتبط با سطح بالای استروژن	(+)	ربطی به هورمون ندارد
وضعیت اندومتر زمینه‌ای	هیپرپلازی اندومتر	آتروفی اندومتر / همراه با پیش‌سازی به نام (SEIC) Serous endometrial intraepithelial carcinoma
نقایص ژنتیکی	نقص در ترمیم DNA و جهش ژن سرکوبگر PTEN که حوادث اولیه هستند	جهش ژن سرکوبگر P53 در ژن
ظاهر ماکروسکوپی	اکزوفیتیک یا ارتشاحی	مقاوت
خصوصیات مورفولوژیک	تمایز اندومتریال (شبیه اندومتر طبیعی) موسینی، مژکدار (توبولار) و سنگفرشی کمتر شایع است.	به جای تمایز غددی، کلافه‌ها و پاپی‌های کوچک با آتیپی شدید سلولی دیده می‌شود
Grading	از ۱ تا ۳	تمایز نیافته است و grading نمی‌شود
پروگنوز شیوع	بهرتر بالاتر	بدتر (تهاجمی) نادرتر

کارسینوم اندومتریوئید در دو سندرم سرطان فامیلیال

افزایش می‌یابد.

- (۱) HNPCC (کارسینوم کولون غیر پولیپوز ارثی): که کارسینوم اندومتر دومین بدخیمی شایع در افراد مبتلاست. با غیرفعال شدن ژن‌های ترمیم DNA ناشی از متیلاسیون ناحیه پروموتور (ناپایداری میکروستیلیت) مرتبط است.
- (۲) سندرم Cowden: با جهش در ژن PTEN نیز کارسینوم اندومتر یوئید افزایش می‌یابد.

CA125 (مارکر تومورهای اپی‌تلیالی تخمدان) در سرم:

- در سرم ۷۵ تا ۹۰٪ خانم‌های مبتلا به سرطان اپی‌تلیالی تخمدان بالا می‌رود
- اما در ۵۰٪ کانسره‌های تخمدان محدود به تخمدان قابل شناسایی نیست (بالا نمی‌رود)
- در تعدادی از شرایط خوش‌خیم و سرطان‌های غیر از تخمدان نیز بالا می‌رود
- بنابراین به عنوان تست غربالگری در فرد بدون علامت ارزش محدودی دارد و در کنترل پاسخ به درمان بیشترین ارزش را دارد.

۸) تومورهای اپیتلیال سطحی

۱) تومورهای سروزی:

شایع‌ترین تومور اپی‌تلیال تخمدان و شایع‌ترین بدخیمی تخمدان بوده و ۶۰٪ آنها خوش‌خیم هستند.

دو نوع کارسینوم سروزی وجود دارد:

۱. **Low grade** که شامل ضایعات خوش‌خیم و **Borderline** است (با جهش **KRAS** مرتبط است)، به کندی و مرحله مرحله پیش می‌روند.

۲. **High grade** (مرتبط با جهش **P53**)، با رشد سریع و تهاجمی‌تر، از انتهای فیمبریای لوله فالوپ از کارسینوم سروز داخل اپی‌تلیال لوله‌ای منشأ می‌گیرند (**TISC**)

نکته: حدود ۲۵ درصد تومورهای خوش‌خیم سروز دوطرفه‌اند و در تومور بدخیم میزان دوطرفه بودن بیشتر می‌شود. (در کل میزان دوطرفه بودن در سروز بالاتر است)

تومورهای سروزی بدخیم عمدتاً به حفره صفاقی و غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش می‌یابند و متاستاز خونی و دوردست شایع نیست.

نکته: تومورهای همراه با جهش‌های **BRCA1/2** پروگنوز بهتری دارند (نسبت به موارد فاقد اختلال ژنتیکی)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOD)

با هیپراندوژنیسم (هیپرسوتیسم)، اختلالات قاعدگی، تخمدان‌های پلی‌کیستیک، چاقی، عدم تخمک‌گذاری مزمن و کاهش باروری مشخص می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی: تخمدان‌ها بزرگ (دو برابر اندازه طبیعی) و سفید - خاکستری رنگ بوده و سطح خارجی صاف دارد. در برش، کیست‌های کورتیکال متعدد با قطر ۵/۵-۱/۰ دیده می‌شود.

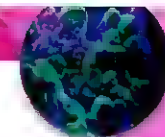
در بررسی میکروسکوپی: کپسول تخمدانی ضخیم و فیبروزه و در زیر آن فولیکول‌های سیستمیک متعدد مفروش از سلولهای گرانولوزا و لایه تکای داخلی هیپرپلاستیک دیده می‌شود.

نکته: هیچ جسم زردی مشاهده نمی‌شود (عدم تخمک‌گذاری)

تومورهای تخمدان

ریسک فاکتورهای سرطان‌های تخمدان:

- ✓ عدم زایمان
- ✓ سابقه خانوادگی مثبت
- ✓ خانم‌هایی که ازدواج نکرده‌اند
- ✓ جهش رده زایا در ژن‌های سرکوبگر خاص تومور
- ✓ تعداد کم زایمان
- ✓ جهش در ژن‌های **BRCA1** (شایع‌تر) و **BRCA2** در سرطان‌های ارثی تخمدان که با سرطان پستان نیز همراهی دارند.
- نکته:** مصرف طولانی **OCP** شانس ابتلا را کاهش می‌دهد
- ضایعات خوش‌خیم معمولاً کیستیک (سیستادنوم) یا همراه با یک جزء استرومایی (سیستادنوفیبروم) می‌باشند. تومورهای بدخیم نیز ممکن است کیستیک (سیستادنوکارسینوم) یا توپر (کارسینوم) باشند. حد فاصل این دو گروه، انواع بینابینی (**Borderline**) قرار دارند که با توان تهاجمی پایین هستند و پروگنوز بهتری دارند.



مقایسه انواع تومورهای سرورزی تخمدان			
بدخیم	بینایینی (LMP)	خوش خیم	بررسی ماکروسکوپی
کیستیک-توپر، سطح ندولار و نامنظم و برآمدگی‌های پولیپی شکل به داخل فضای کیست	حد فاصل دو گروه	عمدتاً کیستیک، تک حفره‌ای یا کمتر چند حفره‌ای، با سطح صاف و براق	
مایع شفاف سرورزی	مایع شفاف سرورزی	مایع سرورزی شفاف	محتوای ضایعه
<ul style="list-style-type: none"> ✓ آتیبی مشخص در سلول‌های تومورال ✓ تهاجم به استروما به صورت آشیانه‌ها و صفحات سلولی بدخیم ✓ چند لایه شدن و پیچیدگی تشکیلات پاییلری 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ آتیبی اندک در سلول‌های تومورال ✓ چند لایه شدن و پیچیدگی تشکیلات پاییلری ✓ تهاجم استرومایی ندارد (برخلاف کارسینوم) ✓ گاه کاشته شدن (implant) ✓ صفاقی دیده می‌شود که عمدتاً غیر مهاجمند. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ پوشش کیست‌ها یک لایه اپی‌تلیوم استوانه‌ای، برخی مؤکدار ✓ کلسیفیکاسیون هم مرکز در راس پایی (اجسام پساموما) 	<ul style="list-style-type: none"> بررسی میکروسکوپی

مورفولوژی تومورهای موسینوس بدخیم: افزایش نواحی توپر (کمتر کیستیک)، چند لایه شدن سلول‌های پوششی، آتیبی سیتولوژیک و تهاجم به استروما.

۳) تومور اندومتريوتید:

این تومورها در ۳۰٪ موارد دوطرفه بوده و در ۳۰-۱۵٪ نیز همزمان با آن کارسینوم اندومتر یافت می‌شود. بالاینکه مشابه تومورهای اپی‌تلیالی تخمدان، انواع خوش خیم، بینایینی (LMP) و بدخیم دارند اما معمولاً تومورهای اندومتريوتید بدخیم هستند.

نکته: گاهی با اندومتريوز همراهی دارند (مهم)

در بررسی میکروسکوپی: ساختارهای غددی مشابه اندومتر (نام اندومتريوتید) در پوشش فضاها کیستیک دیده می‌شود.

نکته: همانند کارسینوم اندومتر، جهش در ژن سرکوبگر PTEN دیده می‌شود.

۲) تومورهای موسین:

در مجموع مشابه تومورهای سرورزی هستند. تفاوت‌ها عبارتند از:

- ✓ اپی‌تلیوم پوششی که حاوی سلول‌های مترشمة موسین است.
- ✓ احتمال بدخیمی کمتر است. آنها ۱۰٪ تمام سرطان‌های تخمدان را شامل می‌شوند و ۸۰٪ خوش خیم، ۱۰٪ بینایینی و ۱۰٪ بدخیم هستند.

✓ کیست‌های موسینی بزرگتر و چند حفره‌ای هستند محتوای موسینی (غلیظ و چسبنده) دارند. تشکیلات پاییلری شیوع کمتری دارد و اجسام پساموما دیده نمی‌شوند.

✓ چنانچه با پارگی تومورهای موسینی، رسوبات موسینی وارد صفاقی شود عمدتاً رشد تومور در صفاقی دیده نمی‌شود. اما کاشته شدن پایدار سلول‌های موسینی در صفاقی و تولید فراوان موسین، سودومیزوم صفاقی نام دارد که در اکثریت موارد ناشی از متاستاز یک تومور گوارشی بویژه از آپاندیس می‌باشد و کمتر تخمدان ۵/۱ با احتمال بسیار کمتری دوطرفه هستند متاستاز تومور موسینی گوارش به تخمدان (تومور کروکوبگر) نیز می‌تواند یک تومور اولیه تخمدان را تقلید کند. اما موارد متاستاز اغلب دوطرفه تخمدان‌ها را درگیر می‌کند.

نکته: پروگنوز تومورهای موسینی بهتر از سرورز است (البته Stage عامل مهمتری است) جهش KRAS در ۵۰٪ کارسینوم‌های موسینی دیده می‌شود.

نکته: کیست درموئید به علت ناشناخته سبب نازایی می‌شود.

یک عارضه پارانتوپلاستیک نادر این تومور، انسفالیت لیمبیک است.

• **تراتوم بدخیم نابالغ**
سن متوسط بروز ۱۸ سالگی است و هر قدر بیمار جوانتر باشد احتمال بدخیمی بیشتر است.
ضایعه عمدتاً توپر بوده و دارای کانون‌های نکروتیک می‌باشد.

در بررسی میکروسکوپی: اجزای نابالغ جنینی شامل بافت عصبی، غضروف، عضله، استخوان و ... با حداقل تمایز دیده می‌شوند.

• **تراتوم اختصاصی (Specialized teratoma)**
به دو شکل دیده می‌شود:

✓ **Struma-ovarui:** که نشانه آن مشاهده بافت تیروئید کاملاً بالغ در توده تخمدانی است. قهوه‌ای رنگ، یکطرفه و توپر است که می‌تواند منجر به پرکاری تیروئید شود.

✓ **تومور کارسینوئید:** که در موارد نادر می‌تواند منجر به سندرم کارسینوئید شود.

۲) دیس ژرمینوم:

در دهه ۲ و ۳ و همراه دیس‌ژنزی گنادی رخ می‌دهد، همگی بدخیمند. معادل سمینوم بیضه است. صفحاتی از سلول‌های بزرگ روشن در استروما دارد. گاه دیواره‌های فیبروزه حاوی لنفوسیت، جدا کننده صفحات سلولی است.

۳) کوریوکارسینوم:

شبیه به تومور جفت است، دارای دو نوع سلول اپی‌تلیالی (سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست) است. سریعاً و به صورت گسترده به مکان‌های دوردست متاستاز می‌دهد.

(C) تومورهای طناب جنسی

۱) **تومور سل گرانولوزا - تکا:** در هر سنی دیده می‌شوند اما پس از یائسگی شایع‌ترند. ضایعه به صورت توده خاکستری - زرد رنگ توپر و گاه دارای فضاهای کیستیک می‌باشد.

۴) تومور برنر:

تومورهای یک طرفه و غیر شایع می‌باشند که با وجود انواع خوش خیم، بینابینی و بدخیم، اغلب فوش فیم هستند.

احتمالاً از اپی‌تلیوم سطحی یا اپی‌تلیوم اوروژنیتال که در germinal ridge بدام افتاده است منشأ می‌گیرند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعه‌ای توپر (solid) با قطر تا حداکثر ۲۰ سانتی‌متر مفروش از کیسول صاف بوده و در سطح برش سفید - خاکستری رنگ دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: استرومای فراوان و در آن آشیانه‌های سلول‌های **ترانزیشنال** شبیه اپی‌تلیوم ادراری دیده می‌شود. گاه فضاهای کیستیک مفروش از اپی‌تلیوم استوانه‌ای موسینی دیده می‌شود.

(B) تومورهای ژرم سل

انواع آن شامل: دیس ژرمینوم، تراتوم، کوریوکارسینوم، امبریونال سل کارسینوم، تومور کیسه زرده

بسیار مشابه همتای خود در بیضه هستند. با این وجود به برخی از تفاوت‌ها اشاره می‌شود:

۱) تراتوم ها:

اجزای تشکیل دهنده آن حداقل ۲ لایه از ۳ لایه سلول زایا (germ cell) می‌باشد.

۱۵-۲۰٪ تومورهای تخمدانی را شامل می‌شوند و تمایل به بروز در دو دهه اول زندگی (کودک و جوان) دارند.

• تراتوم کیستیک (بالغ) خوش خیم (کیست درموئید):

مشخصه آن وجود بافت‌های بالغ مشتق از هر سه لایه سلول زایا (اکتودرم، اندودرم و مزودرم) است.

شایع‌ترین تومورهای تخمدانی در زنان جوان هستند.

۹۰٪ یکطرفه بوده و عمدتاً در سمت راست دیده می‌شوند.

ضایعه به صورت کیستی مفروش از اپیدرم و آدنکس‌ها حاوی دندان، استخوان، مو دیده می‌شود. گاه کانون‌های از تمایزهای دیگر مثل اپی‌تلیوم برونشی یا گوارشی دیده می‌شود.



۱) مول هیذاتیفرم

توده‌ای حجیم از پرزهای کوریونی متورم و گاه کیستیک است که در ظاهر شکلی شبیه انگور (grape like) دارد و دارای دو زیرگروه است: مول کامل و مول ناقص

مول ناقص	مول کامل	علت تشکیل
ناشی از لقاح تخمک طبیعی با دو اسپرم یا یک اسپرم دیپلوئید	ناشی از لقاح یک تخمک خالی با دو اسپرم یا یک اسپرم دیپلوئید	
تریپلوئید 69XXY	دیپلوئید 46XX عمدتاً و کمتر ۴۶XY	کاربوتیپ
دیده می‌شوند	دیده نمی‌شوند	اجزای جنینی
در بعضی از پرزها	در همه پرزها	تورم هیدروپیک پرزهای کوریونی
کانونی	منتشر	تکثیر تروفوبلاست
وجود ندارد	اغلب وجود دارد	آنتیپی سلولی
وجود دارد	وجود ندارد	عروق در پرزها
نادر	۳٪	خطر بروز کوریوکاریسینوم
وجود ندارد	۱۰٪	خطر تهاجم (مول مهاجم)
افزایش یافته	شدیداً افزایش یافته	HCG - بتا سرم و بافت

در بررسی ماکروسکوپی مول حفره رحم توسط توده‌های ظریف و شکننده متشکل از ساختمان‌های کیستی شفاف با دیواره نازک (پرزهای هیدروپیک) متسع می‌شود. میکروسکوپی:

- مول کامل:** تورم هیدروپیک تمامی پرزها، پرزهای فاقد عروق، استرومال پرز اداماتو، ست و میگزوئید، پرزها پوشیده از درجات شدیدتر تکثیر تروفوبلاستی
- مول ناقص:** تورم برخی از پرزها، تکثیر موضعی و اندک تروفوبلاست‌ها + حضور RBC های جنینی داخل عروق

در بررسی بافت‌شناسی ترکیبی از سلول‌های گرانولوزای مکعبی و تجمعات سلول‌های تکای دوکی یا Plump (چاق) و مملو از چربی دیده می‌شود. گاه تجمع سلولهای گرانولوزایی طرحی شبیه فولیکول‌های اولیه تخمدان را یادآوری می‌کند به این خصوصیت اجسام call - Exner اطلاق می‌شود.

نکته: ترشح مقادیر فراوان استروژن توسط اجزای گرانولوزایی بیمار را مستعد ابتلا به کارسینوم پستان و اندومتر می‌کند. در ۵۰-۲۵٪ موارد جزء گرانولوزایی بدخیم است.

۲) تکوما- فیبروما: توده‌هایی متشکل از سلول‌های دوکی (فیبروم) و سلول‌های چاق (plump) حاوی چربی (تکا) تشکیل می‌دهد که عمدتاً از نظر هورمونی غیرفعالند و تعداد کمی استروژن می‌سازند. در ۴۰٪ موارد همراهی تکوفیبروم با آسیت و هیدروتوراکس دیده می‌شود که سندرم Meigs نامیده می‌شود.

۳) تومور سلول سرتولی - لیدیگ: به علت بروز صفات مردانه یا از بین رفتن صفات زنانه مشخص می‌شوند.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های توبولار و تریاکولار (طناب) مشابه بافت بیضه و سلول‌های چاق صورتی رنگ سرتولی دیده می‌شوند.

در موارد متاستاز به تخمدان، شایعتر از منشأ گوارشی (کروکوبیرگ)، پستان یا ریه، سلول‌ها و غدد توموری آناپلاستیک در زمینه فیبروز پراکنده دیده می‌شود. ممکن است سلول‌ها موسین ترشح کرده و دارای ظاهر حلقه انگشتر (signet ring) می‌باشند.

بیماری‌های دوران بارداری

بیماری‌های تروفوبلاستیک دوران بارداری

به دو دسته کلی مولار و غیرمولار تقسیم می‌شوند. مولار انواع کامل، ناقص و مهاجم دارد. کوریوکاریسینوم و سایر انواع کمتر شایع بدخیمی‌های مشتق از تروفوبلاست در گروه غیرمولار قرار دارند. وجه مشترک آنها، تولید HCG و ترشح آن در خون و ادرار است که تیتراژ آن بالاتر از حاملگی طبیعی است و در پایش پاسخ به درمان اهمیت دارد.

۲) مول مهاجم

مول کاملی است که به صورت موضعی مهاجم است اما توانایی متاستاز ندارد. حتی ممکن است پرزهای هیدروپیک به ارگان‌هایی چون ریه و مغز آمبولیزه شوند.

ضایعه به صورت تهاجم پرزهای هیدروپیک در میومتر است. به علت عمق تهاجم، عمدتاً به طور کامل بدنبال کورتاز خارج نمی‌شوند و سطح HCG بیمار بالا باقی می‌ماند.

در بررسی میکروسکوپی: هیپرپلازی و آتپبی در

سلول‌های سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست پوشانده‌ی پرزها دیده می‌شود. که پرزهای کوریونی به صورت عمقی به دیواره رحم نفوذ می‌کنند.

۳) کوریوکارسینوم بارداری

منشاء آن از اپی‌تلیوم کوریونی بارداری و با شیوع کمتر سلول‌های چند ظرفیتی ژرم سل داخل گنادها یا کانون‌های دیگر می‌باشد. کوریوکارسینوم‌ها، ۵۰٪ موارد پس از مول کامل، ۲۵٪ پس از سقط و بقیه موارد پس از یک بارداری طبیعی ایجاد می‌شوند. نوعی که بدنبال حاملگی طبیعی ایجاد می‌شود بدترین پروگنوز را دارد.

سطح β -HCG در کوریوکارسینوم بسیار بالاتر از مول می‌باشد. با ترشحات قهوه‌ای خونی و فقدان بزرگی قابل توجه رحم (برخلاف مول) مراجعه می‌کنند. مکانهای شایع متاستاز کوریوکارسینوم عمدتاً از راه خون، ریه (۵۰٪)، واژن، مغز، کبد و کلیه‌ها می‌باشد. تهاجم به مجاری لنفی **ناشایع** است.

در بررسی ریخت‌شناسی کوریوکارسینوم:

ماکروسکوپی: توده‌های رحمی نکروتیک و خونریزی دهنده

میکروسکوپی: برخلاف مول، پرزهای کوریونی تشکیل نمی‌شوند (مشاهده پرزهای کوریونی برخلاف تشخیص است).

تکثیر سلول‌های **مفلو** سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست همراه با سلول‌های آناپلاستیک در کنار **فونریزی و نکروز**، مشاهده می‌گردند.

پره اکلامپسی / اکلامپسی

فشارخون بالا همراه با پروتئین در ادرار و ادم طی سه ماهه‌ی سوم حاملگی: پره اکلامپسی / همراه با تشنج ← اکلامپسی

در بررسی مورفولوژی تغییرات جفتی عبارتند از:

- ✓ انفارکتوس
- ✓ خونریزی رتروپلاستال (پشت جفت)
- ✓ یلوغ زودرس در پرزهای جفتی با ایجاد ادم پرز، کاهش عروق آن و افزایش تشکیل گره‌های سنسیشیالی از سلول‌های اپیتلیال
- ✓ نکروز فیبرینوئید جدار عروق همراه با کانون‌هایی از ماکروفاژهای حاوی لیپید در عروق دسیدوا (آرتروز حاد)

اختلالات پستان

ضایعات اپی‌تلیال خوش خیم

به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱- بیماری غیر تکثیری: با افزایش خطر سرطان پستان

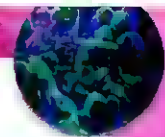
همراهی ندارد. سه تغییر اصلی مورفولوژیک دارد:

۱. کیست
۲. فیبروز
۳. آدنوز

شایع‌ترین ضایعه غیر تکثیری پستان کیست ساده است. (پوشیده از یک لایه سلولی اپیتلیالی داکتال که معمولاً دچار متاپلازی آپوکرین میشوند). پارگی کیست‌ها منجر به التهاب مزمن و فیبروز در پاسخ به بقایای آن شده که نتیجه نهایی آن ندولاریتی قابل لمس در پستان است (**تغییرات فیبروکیستیک**)، گاه ترشحات کلسیفیه می‌شوند.

۲- بیماری تکثیری بدون آتپبی: که شامل هیپرپلازی اپیتلیال، آدنوز اسکروزان، ضایعه اسکروزان کمپلکس و پایلوما بوده و **مفتضراً** خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

۳- بیماری تکثیری با آتپبی شامل هیپرپلازی لوبولار آتپیک (ALH) و هیپرپلازی داکتال آتپیک (ADH) است. ALH شبیه LCIS و ADH شبیه DCIS است. با افزایش خطر متوسط کانسر در هر دو پستان همراه هستند.



تومورهای پستان

◆ منشأ بافت همبندی (استرومایی):

۱. فیبروآدنوم

۲. تومور فیلودس

موارد فوق از منشأ استرومای داخل لبولی پستان، با جهش ژن‌های یکسان و مرتبط با یکدیگر بوده، نمای **بای فازیگ** داشته (تکثیر نئوپلاستیک فیبروبلاست‌های لوبولار همراه با تکثیر واکنشی سلول‌های اپی‌تلیال)

◆ منشأ اپی‌تلیالی:

۱. **فوش‌فیم:** (ایتزاداکتال پاییلوما)

۲. **بدفیم:**

- **Insitu:** (کارسینوم داکتال درجا، کارسینوم لوبولار درجا، پازه پستان).
- **Invasive:** کارسینوم داکتال مهاجم، کارسینوم لوبولار مهاجم، کارسینوم مدولاری، کارسینوم کلونید (موسینوس)، کارسینوم توبولار

◆ فیبرو آدنوم:

شایع‌ترین تومور خوش خیم پستان در جنس مؤنث است و افزایش مطلق یا نسبی فعالیت استروژن در ایجاد آن دخیل است. عمدتاً در زنان جوان و در دهه سوم زندگی بارز می‌شوند. توده تومور حدود مشخص و سلولاریته کم دارد.

در بررسی میکروسکوپیکی: استرومای فیبروبلاستی شل، دارای فضاهای شکاف مانند مفروش از اپی‌تلیوم مشاهده می‌شود. اپی‌تلیوم چند لایه بوده و غشای پایه سالم است. **نکته:** فیبرو آدنوم‌ها تقریباً هیچگاه بدخیم نمی‌شوند.

◆ تومور فیلودس Phyllodes:

به علت وجود شکاف‌ها و شیارهای برگ‌ی شکل در سطح برش، اصطلاح **فیلودس (برگی شکل)** به آنها اطلاق می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیکی: اغلب خوش خیم و گاه بدخیم هستند، در کل (شد بیش از حد سلول‌های استرومایی نسبت به اپی‌تلیال دیده می‌شود که منجر به تشکیل ندول-هایی از سلول‌های استرومایی در حال تکثیر پوشیده از اپی‌تلیوم می‌گردد. در صورت افزایش شدید سلولاریتی استروما، فقدان جزء اپی‌تلیالی، آنپلازی (سلول‌های بدشکل) و میتوز شدید که با افزایش سریع سایز تومور و تهاجم به بافت پستان اطراف همراه است، احتمال **بدفیمی** بالا می‌رود. (فیلودس درجه بالا، نمای سارکوماتوز)

در ضایعات بدخیم، احتمال عود وجود دارد اما متاستاز کم است.

◆ کارسینوم پستان:

۹۵٪ بدخیمی‌های پستان آدنوکارسینوم هستند و بر اساس بیان گیرنده استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی انسانی ۲ (HER2) به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱. ER مثبت (HER2 منفی): ۵۰-۶۵٪
۲. HER2 مثبت (ER مثبت یا منفی): ۲۰-۱۰٪
۳. هر سه منفی (به نام triple negative: سه گانه منفی): ER و PR و HER2 منفی: ۲۰-۱۰٪

• طبقه‌بندی جدید جایگزین کانسره‌های پستان (با اساس ژنتیکی)

- لومینال A: عمدتاً ER (+)، grade پایین‌تر، HER2 منفی، شایع‌ترین گروه
- لومینال B: عمدتاً ER (+)، grade بالاتر، HER2 منفی یا مثبت، میتوز بالاتر
- HER2-enriched (غنی از HER2): بیان بیش از حد (+) HER2، ER منفی
- Basal-like: پروفایل بیان ژنی شبیه سلول‌های میوایپ‌تلیال بازال، سه گانه منفرد (ER، PR و HER2 منفی) و همراه با جهش P53

• ریسک فاکتورهای کانسر پستان:

۱. سن و جنس: بعد از ۳۰ سالگی افزایش سریع کانسر پستان، ۷۵٪ زنان بالای ۵۰ سال / آقایان نادر
۲. سابقه‌ی فامیلی کانسر پستان: بیشترین خطر در خانم‌های با شرح حال چند فامیل درجه یک مبتلا به سرطان زودهنگام (سن پایین)
۳. جغرافیایی و نژاد: قومیت: خطر بروز و مرگ و میر در آمریکا و اروپا بالاتر از آسیا و آفریقا/ نژاد اروپایی بالاتر/ نژاد اسپانیولی و آفریقایی آمریکایی بروز در سن پایین‌تر و مهاجم‌تر

✓ Comedo، از واژه کومدون گرفته شده چون مشابه با کومدون با فشار دادن تومور، مواد نکروتیک شبیه خمیر دندان از آن خارج می‌شوند. در این تومور، هسته‌ها high grade بوده و **نکروز مرکزی شدید** و کلسیفیکاسیون (قابل تشخیص در رادیوگرافی) دیده می‌شود. رسیپتور استروژن (ER) و کمتر رسیپتور پروژسترون (PR) در سلول‌ها بارز می‌شود.

نکته: یک سوم موارد DCIS درمان نشده به کارسینوم مهاجم در همان پستان و همان (بع تبدیل می‌شود، پروگنوز DCIS عالی است.

بیماری پاژنه‌نیل: بدنبال گسترش DCIS به سمت مجاری لاکتیفرس و پوست نیل ایجاد می‌شود. سلول‌های بدخیم سد اپیدرمی را درهم می‌شکنند. در بالغین به صورت ضایعه آگزوداتیو قرمز و دلمه بسته یک طرفه در سطح نوک پستان و آرئول ظاهر می‌یابد.

تقریباً همیشه یک کارسینوم مهاجم زمینه‌ای وجود دارد (برخلاف پاژه وولو)، پروگنوز بسته به کارسینوم زمینه‌ای است و به واسطه بیماری پاژه بدتر نخواهد شد.

۲) کارسینوم لوبولار درجا (LCIS)

منشاء آن مشابه DCIS از واحد لوبولار مجرای انتهایی است. برخلاف DCIS تشکیل توده نمی‌دهد و **بندزنت** با کلسیفیکاسیون همراه است. (تقریباً همیشه یافته اتفاقی است)

در بررسی میکروسکوپییک ضایعه، ساختار لوبول را تغییر نمی‌دهد و فقط موجب **متسع شدن** لوبول درگیر می‌شود. مشابه DCIS low grade ظاهری یکنواخت دارد. سلول‌ها **مونومورف** با هسته‌های گرد و آرام هستند و به صورت دستجات دارای اتصال سست (Loosely Cohesive) درون لوبول‌ها دیده می‌شوند. مشاهده موسین داخل سلولی و سلول‌های Signet ring نیز شایع می‌باشد.

LCIS نشانگر افزایش خطر ابتلا به سرطان در هر دو پستان است و هم پیش‌ساز مستقیم برخی سرطان‌ها.

نکته: مشابه DCIS، یک سوم بیماران به کارسینوم مهاجم مبتلا می‌شوند که برخلاف DCIS، در هر دو پستان احتمال گرفتاری مشابه است.

ب) کارسینوم‌های تهاجمی (یا ارتشاحی)

۱. **کارسینوم داکتال مهاجم (invasive ductal carcinoma):** شایعترین بدخیمی پستان (۷۰-۸۰ موارد) است. عمدتاً با DCIS همراه است، توده قابل لمس سفت و با حدود نامنظم ایجاد می‌کند.

۴. شرح حال بارداری و قاعدگی: سن پایین منارک، عدم زایمان، سن بالای اولین بارداری، فقدان شیردهی، یائسگی دیرتر
۵. رادیوترابی و مواجهه با پرتوتابی یونیزان در سن جوانی (پستان در حال تکامل): مثلاً به دلیل بیماری هوچکین
۶. سایر عوامل: چاقی، جایگزینی هورمون بعد از یائسگی، مواجهه با استروژن بالا، مصرف الکل

• ژنتیک کانسر پستان:

۱. **تغییر ارثی (جهش ده زایا):** در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 (ژن‌های سرکوبگر تومور با نقش ترمیم DNA)
 - ✓ تومورهای با جهش BRCA1 عمدتاً Triple negative (ER, PR, HER2) منفی هستند.
 - ✓ افزایش خطر کانسر پستان و تخمدان در جهش BCRCA
 - ✓ جهش PTEN در سندرم Cowden همراه با کانسر اندومتر
 - ✓ جهش P53 در سندرم Li-fraumeni
۲. **اختلال ژنتیکی سوماتیک:** همان ژن‌های موارد ارثی مثل BRCA، P53 و PTEN در سرطان‌های اسپورادیک درگیر هستند.
۳. **تقویت ژن HER2**
 - شایعترین محل کارسینوم در ربع فوقانی خارجی پستان (۵۰٪) و سپس قسمت مرکزی (۲۰٪) می‌باشد.

• انواع کارسینوم‌های پستان:

الف) کارسینوم درجا (in Situ)

منشاء هر دو کارسینوم در جای لوبولار و داکتال از واحد لوبولار مجرای انتهایی است.

۱) کارسینوم داکتال درجا (DCIS)

کارسینوم‌هایی که محدود به غشا پایه می‌مانند و به استروما تهاجم نمی‌کنند و تهاجم به عروق خونی و لنفاوی دیده نمی‌شود.

در بررسی بافت‌شناسی DCIS: موجب تغییر شکل

لوبول درگیر میشود.

انواع مختلفی از تظاهرات بافت‌شناسی دیده می‌شود.

- ✓ Solid (توپر)
- ✓ cribriform (غربالی)
- ✓ Papillary
- ✓ Micropapillary
- ✓ Clinging (چسبنده)

هسته سلول‌ها از آرام و یکنواخت (درجه هسته‌ای پایین) تا پلئومورفیک (درجه هسته‌ای بالا) متغیر است.

نکات:

- ✓ وجود لنفوسیت یا پروگنوز بهتر همراه است.
- ✓ در زنان دارای جهش BRCA1، شیوع کارسینوم مدولاری بیشتر است اما اغلب مبتلایان به این کارسینوم دارای ژن BRCA1 نمی‌باشند.
- ✓ در این بیماران ریسپتورهای هورمونی منفی بوده و HER2/NEU بارز نمی‌شود. (Triple negative: سه گانه منفی)

۵. کارسینوم کولونید (موسینوس)

توده‌هایی با حدود مشخص و قابل اشتباه با فیبروآدنوم ایجاد می‌کنند.

تومورها به علت محتوای موسینی نرم و ژلاتینی هستند و در بررسی میکروسکوپی میزان زیادی موسین خارج سلولی دیده می‌شود.

اغلب ریسپتورهای هورمونی مثبت بوده و بندرت HER2/NEU بارز می‌شود.

۶. توبولار کارسینوما

تقریباً همیشه در ماموگرافی به صورت توده کوچک و نامنظم دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: از توبول‌های کاملاً تمایز یافته با اپیتلیوم تک لایه با هسته‌های low grade تشکیل شده است.

متاستاز لنفاوی نادر و پروگنوز عالی است. تقریباً در همه آنها گیرنده‌های هورمونی مثبت بوده و بسیار بندرت HER2/NEU بارز می‌شود.

درجه بندی (grading) تومورهای پستان:

- ✓ بر اساس ۱. پلئومورفیسم هسته‌ای (تغییر شکل و سایز هسته سلول‌ها)، ۲. تشکیل توبول و ۳. میزان تکثیر (میتوز)
- ✓ تقسیم بندی به موارد grade ۱ (درجه پایین) با تشکیل توبول بالا و سلول‌های یکنواخت‌تر و میتوز کمتر تا grade ۳ (درجه بالا) با تشکیلات توبولی کمتر و عمدتاً به صورت توپر یا تک سلول و با پلئومورفیسم و تکثیر بالاتر.

در بررسی میکروسکوپی: درجات مختلف تمایز از توبول خوب تشکیل شده تا صفحات سلولی آنابلاستیک همراه با درجات مختلف آتپسی سلولی و میتوز دیده شوند که در استرومایی دسموپلاستیک (بافت فیبروز شدید) واقع شده‌اند. دو سوم بیماران ER+، PR+ هستند و یک سوم نیز HER2/NEU را بارز می‌کنند.

۲. کارسینوم لبولار مهاجم

اگرچه اغلب به صورت توده قابل لمس یا دانسته‌های ماموگرافی ظاهر می‌شوند، اما تعدادی از نظر بالینی پنهان بوده و تشخیص آنها در ماموگرافی مشکل است. معمولاً چند کانونی هستند.

در بررسی میکروسکوپی: خصوصیات سلولی مشابه LCIS است. اما تهاجم به استروما نیز وجود دارد و سلول‌ها به صورت تک تک یا به صورت زنجیره‌هایی در استروما دیده می‌شوند که «single file» نامیده می‌شود. دو سوم موارد همراه با LCIS می‌باشند.

کارسینوم لبولار در ۲۰-۱۰٪ موارد، ضایعات متعدد یا دوطرفه می‌باشد. متاستاز به شکل منحصر به فردی به مایع مغزی نخاعی، تخمدان، رحم، مغز استخوان، دستگاه گوارش و سطوح سرری می‌باشد. نکته مهم: در ۱۰۰٪ موارد دارای ریسپتورهای هورمونی هستند و HER2/NEU یا بارز نمی‌شود یا بسیار بندرت بارز می‌شود.

۳. کارسینوم التهابی (inflammatory):

اسم کارسینوم به دلیل تظاهر بالینی است (تعریف کارسینوم یک واژه بالینی است). سرطان زمینه‌ای مهاجم منتشر که موجب انسداد فضاهای لنفاوی در پوست گشته و پستان متورم، قرمز رنگ و اغلب بدون توده قابل لمس ایجاد می‌کند (التهاب واقعی وجود ندارد) کانسر زمینه‌ای مهاجم معمولاً کم تمایز یافته و اغلب حین تشخیص متاستاتیک هستند.

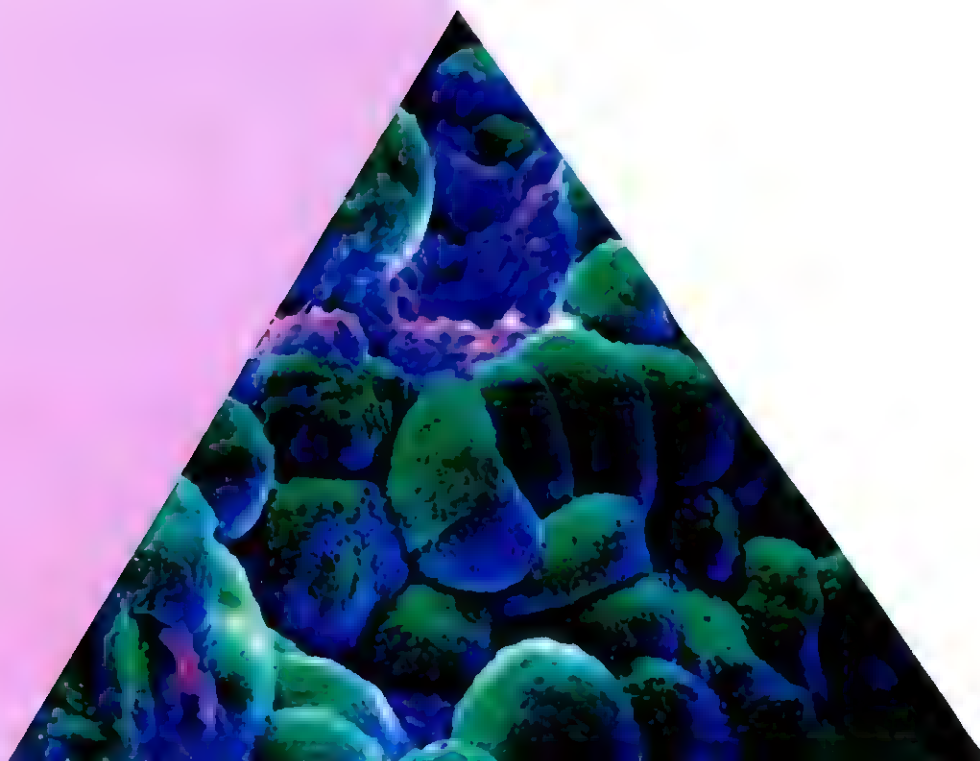
۴. کارسینوم مدولاری

ضایعه به علت داشتن حدود مشخص با فیبروآدنوم اشتباه می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: صفحات سلول‌های آنابلاستیک بزرگ همراه با ارتشاح شدید لنفوپلاسماسیتی دیده می‌شود.

دستگاه عضلانی - اسکلتی

فصل ششم



دستگاه عضلانی- اسکلتی

نام دیگر آن، **بیماری استخوان مرمری** است زیرا استخوان مانند سنگ بسیار متراکم است اما مانند یک ساقه خشک سست بوده و دچار شکستگی متعدد می شود بعلاوه اختلال اعصاب جمجمه‌ای به علت فشار استخوان‌های مجاور، عفونت‌های راجعه، به علت پان سیتوینی ناشی از کاهش فضای مغز استخوان و هپاتواسپلنومگالی، به علت خونسازی خارج مغز استخوان رخ می‌دهد.

استخوان‌های میتلا فاقد کانال مدولاری بوده و انتهای استخوان دراز حالت حبابی شکل (تغییر شکل فلاسک ارن مایر) می‌باشد.

اختلالات متابولسمی اکتسابی استخوان

(۱) استئوپروز و استئوپنی

علل استئوپروز: افزایش سن، کاهش فعالیت بدنی، کمبود کلسیم، کمبود استروژن و ژنتیک
استئوپنی: کاهش توده استخوانی
استئوپروز: به استئوپنی گفته می‌شود که به اندازه‌ای شدید است که خطر شکستگی استخوان را مشخصاً افزایش می‌دهد
شایع‌ترین شکل استئوپروز، پیری و بعد از یائسگی می‌باشد (senile, post menopausal)

مهمترین مشفصه بافتشناسی استئوپروز، طبیعی بودن

بافت استخوانی و کاهش میزان آن است.
در استئوپروز بعد از یائسگی افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها دیده می‌شود.

(۲) بیماری پازه

با حملات مکرر فعالیت استئوکلاست‌ها و سپس استئوبلاست‌ها همراه است که نتیجه خالص آن افزایش توده استخوانی است اما فاقد نظم و قدرت کافی می‌باشد. احتمالاً در پاتوژنز آن پارامیکسوویروس‌ها دخیلند.
براساس وسعت درگیری بیماری پازه به دو گروه تقسیم می‌شود:

تک استخوانی (monoostotic): در ۱۵٪ موارد.

چند استخوانی (polyostotic): با درگیری لگن، مهره، جمجمه در ۸۵٪ موارد. در کل اسکلت محوری و پروگزیمال ران در اغلب موارد درگیر است.

بیماری‌های مادرزادی و ارثی استخوان

انواع مختلفی دارند که به برخی از آنها اشاره می‌شود:

(۱) **Dysostoses (دیس استوز):** ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از اختلالات موضعی در مهاجرت و تراکم کانون‌های مزانشیمی و تشکیل پیش‌ساز غضروفی هستند. مثل آپلازی، انگشت متعدد، سین داکتیلی، کرانیوسینوستوز

(۲) **Dysplasia:** بهم ریختگی کامل استخوان یا غضروف (رشد غیرطبیعی)

• **Osteogenesis Imperfecta یا بیماری استخوانهای شکننده (brittle bone disease):** گروهی از اختلالات ارثی

اتوزوم غالب هستند که با ساخت غیرطبیعی **کلاژن تیپ I** مشخص می‌شوند.

علائم بیماری به صورت استخوان‌های بسیار کوتاه با شکنندگی بیش از حد و **صلبیه آبی (نگ) (Blue Sclera)** است. فقدان شنوایی و دندانهای کوچک بدشکل ناشی از کمبود دنتین (Dentin) می‌باشند.

تیپ II استئوژنایمپرکتا (شدید): به علت شکستگی‌های متعدد داخل رحمی سبب مرگ قبل یا بعد زایمان می‌شود.

• **آکندروپلازی:** اختلال اتوزوم غالب و ناشی از جهش نقطه‌ای در گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۳ (FGFR3) است که موجب کندی رشد غضروف می‌گردد. شایع‌ترین دیس‌پلازی اسکلتی و عامل اصلی کوتولگی است.

آکندروپلازی همه استخوان‌هایی را که از استخوانسازی داخل غضروفی شکل می‌گیرند تحت تاثیر قرار می‌دهد.

مشخصترین تغییرات شامل کوتاهی پروگزیمال اندام‌ها، طول طبیعی تنه، سربزرگ و پیشانی برجسته و فرورفتگی ریشه بینی است.

تغییری در طول عمر، هوش یا تولید مثل وجود ندارد.

• **استئوپتروزیس (Osteopetrosis):** با کاهش جذب استخوان وابسته به استئوکلاست مشخص می‌شوند. بنابراین بازسازی استخوان (remodeling) به دلیل اختلال در تشکیل یا عملکرد استئوکلاست ناقص خواهد بود.

نوعی از استئوپتروزس به دلیل جهش آنزیم کربنیک آنهیدراز II (CA2) یا جهش ژن TC1RG1 (جزئی از ATPase) همراه است. زیرا این آنزیم‌ها برای ترشح یون هیدروژن و اسیدی کردن محل جذب استخوان ضروری است. در کل اسکلتوز منتشر و قرینه در اسکلت استخوانی وجود دارد.

• در هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه به نارسایی کلیه، عوامل

زیر در ایجاد علائم استخوانی دخیلند:

- ✓ مهار فعالیت α_1 هیدروکسیلاز کلیوی و اختلال در ساخت ویتامین D فعال
- ✓ اسیدوز متابولیک
- ✓ رسوب آلومینیوم در استخوان‌ها (در بیماران دیالیزی)
- ✓ هایپر فسفاتمی

جذب استخوان‌ها بخصوص در ناحیه ساب پرئوستال مشخصتر بوده و تغییرات رادیولوژیک به بهترین شکل در بند دوم انگشتان دوم و سوم در نمای رادیال دیده می‌شود.

۳ نوع اختلال اسکلتی در هایپرپارای درمان نشده:

- ۱) استئوپروز: به صورت منتشر ولی در بند انگشتان، مهره و پروگزیمال ران شدیدتر است. استئوکلاست‌ها به داخل ترابکول‌های استخوانی تونل زده و ترابکول‌ها را از مرکز جدا نموده (نمای ریل آهن tram-tract) که به عنوان استئیت دیسکان (dissecting osteitis) نامیده می‌شود. همچنین فضای مغز استخوان توسط بافت فیروز عروقی جایگزین می‌شود
- ۲) سپس شکنندگی‌های ریز و خونریزی ثانویه و بافت ترمیمی همبندی ایجاد شده و تجمع عروق فراوان، خونریزی، هموسیدرین و ماکروفاژها به صورت توده‌ای از بافت واکنشی، تومور قهوه‌ای گفته می‌شود.

- ۳) ضایعات در ادامه دچار تغییر سیستمیک شده که شاه علامت هایپرپاراتیروئیدی به صورت ترکیب فیروز پارا-ترابکولار و تومور قهوه‌ای سیستمیک Osteitis fibrosa cystica ، generalized نامیده می‌شود.

نکات:

- بازگشت سطح PTH به میزان طبیعی می‌تواند موجب برگشت کامل تغییرات استخوانی شود.
- اختلالات اسکلتی در نوع هایپرپارای ثانویه خفیف‌تر از اولیه است.

همچنین شکستگی‌های گچی (chalk stik fracture)، عارضه شایع در استخوان‌های دراز اندام تحتانی، رخ می‌دهد.

نکته: در بیماران مبتلا افزایش آلکالان فسفاتاز سرم و هیدروکسی پرولین ادرار، نشانه turn over سریع استخوان است. سطح کلسیم و فسفر نیز طبیعی است.

بیماری پازه ۳ مرحله متوالی دارد:

۱. اولیه استئولیتیک
۲. مرحله mixed استئوبلاستیک- استئوکلاستیک
۳. مرحله‌ی استئواسکلروتیک

در بررسی مورفولوژی بیماری پازه:

- در مرحله‌ی لیتیک اولیه تعداد فراوان استئوکلاستیک‌های بزرگ و لاکون‌های جذب استخوان دیده می‌شود که استئوکلاست‌ها، ۱۰ عدد یا بیشتر هسته دارند.
- در مرحله‌ی مختلط (Mixed): استئوکلاست‌ها وجود دارند، اما اکثر سطوح استخوان توسط استئوبلاست‌های برجسته پوشیده شده است.
- در فاز اسکلوئوتیک: شاه علامت بیماری پازه الگوی موزائیکی استخوان‌های لاملار است که شبیه jigsaw puzzle بوده و توسط خطوط سیمانی واضح (Cement lines) غیرطبیعی ایجاد می‌گردد.

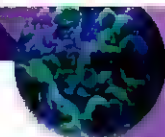
نکته: بیماری پازه با افزایش خطر وقوع استئوسارکوم همراهی دارد. (به ویژه پازه شدید چند استخوانی)

۳) هایپرپاراتیروئیدیسم

با افزایش هورمون پاراتیروئید PTH مشخص می‌شود، عملکرد PTH عبارتست از:

- ✓ افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها (به دلیل اثر غیرمستقیم PTH به صورت افزایش بیان RANKL روی استئوبلاست‌ها)
- ✓ افزایش بازجذب کلسیم به وسیله توبول‌های کلیوی
- ✓ افزایش تولید ویتامین D فعال (1.25(OH)) به وسیله کلیه.
- ✓ افزایش دفع ادراری فسفات‌ها

نکته: هالمارک هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه یا ثانویه، فعالیت افزایش یافته استئوکلاست‌ها و جذب استخوانی و استئوپنی می‌باشد.



استئومیلیت

التهاب عفونی استخوان و فضای مغز استخوان می‌باشد. شایع‌ترین عامل استافیلوکوک اورئوس و شایع‌ترین راه ورود هماتوزن است.

در بررسی مورفولوژی، تغییرات به مرحله بیماری (حاد، تحت حاد، مزمن) و محل عفونت بستگی دارد.

در مرحله حاد، واکنش التهابی حاد و نکروز زودرس استخوان دیده می‌شود. بافت نکروتیک مزبور **Sequestrum** نامیده می‌شود.

پس از گذشت اولین هفته تحریک جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها، رشد بافت فیروز و تشکیل استخوان **Woven** یا **Lamellar** در محیط که **involucrum** نامیده می‌شود، رخ می‌دهد.

استئوسارکوم

تومورهای مزانشیمی بدخیم مولد استخوان و شایع‌ترین بدخیمی اولیه استخوان هستند. (شایع‌ترین تومور بدخیم استخوان متاستاز است)
ریسک فاکتورهای استئوسارکوم ثانویه (عمدتاً در افراد مسن):

۱. بیماری پازه (بخصوص پلی استوتیک)

۲. پرتوآبی

۳. انفارکتوس استخوان (بندرت)

۷۵٪ استئوسارکوم‌ها در سن زیر ۲۰ سال رخ می‌دهد

میزان نکروز ناشی از شیمی‌درمانی در محل برداشت تومور: فاکتور مهم پروگنوستیک

در رادیوگرافی توده تخریب‌کننده بزرگ استخوانی با نواحی لیتیک و اسکلوئوتیک و حاشیه‌های نامنظم ارتشاحی با عبور از کورتکس استخوان مشاهده می‌گردند. واکنش پریوستال به صورت ناحیه‌ای مثلثی شکل بین کورتکس و پریوست بلند شده دیده می‌شود که به آن **مثلث**

کادمن (Codman triangle) گفته می‌شود که مشخصه استئوسارکوم است اما اختصاصی استئوسارکوم نیست.

- شایع‌ترین محل درگیری: متافیز دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا
- ۷۵٪ موارد در اثر اختلال ژنتیکی اکتسابی شامل جهش در ژن‌های انکوژن و سرکوبگر تومور مثل: TP53, RB (جهش رده زایا در سندرم Li-fraumeni, مستعد استئوسارکوم), P16-P14, CDKN2A و MPM2, CDK4.

تومورهای استخوان

توجه به گروه سنی خاص و مکان‌های درگیر: استئوسارکوم در نوجوانی و استخوان زانو شایع‌تر است اما کندروسارکوم در افراد مسن و لگن و پروگزیمال اندام رخ می‌دهد. ضایعات خوش‌خیم بسیار شایع‌تر از بدخیم بوده و بیشترین شیوع آن سه دهه اول زندگی است.

تومورهای تشکیل دهنده ی استخوان (Bone-forming)

استئوئیداستئوما و استئوبلاستوما (مورفولوژی مشابه اما بالین و رادیوگرافی متفاوت):

استئوئیداستئوما در ۵۰٪ موارد فمور یا تیبیا درگیر می‌شود. در رادیوگرافی یک حاشیه ضخیم اسکلوئوتیک در لبه استخوان ناشی از (واکنش پریوستال) دیده می‌شود. کمتر از 2cm (کوچک) و در مردان جوان رخ می‌دهد.

درد شدید شبانه به آسپرین و NSAID پاسخ می‌دهد. درمان آن رادیوتراپی است.

استئوبلاستوما عمدتاً خلف مهره را درگیر کرده، قطر بزرگتر از 2cm داشته، و واکنش استخوانی ایجاد نمی‌کند. به آسپرین پاسخ نداده و درمان آن جراحی است.

پا مشتق می‌شوند و مشخصاً منفرد هستند. آنها ضایعاتی دردناک هستند و گاه متجر به شکستگی پاتولوژیک می‌شوند.

کندروم‌های متعدد در بیماری اولیو (olier disease) و در سندروم مافوچی (Maffucci syndrume) دیده می‌شوند. این سندرم با افزایش خطر سایر بدخیمی‌ها مثل کارسینوم تخمدان و گلیوم مغز همراه است.

در بررسی رادیولوژی، ندولهای غیرمینرالیزه غضروف، به صورت ناحیه شفاف با حدود مشخص دیده می‌شود که توسط حاشیه باریکی از استخوان متراکم و کورتکس سالم احاطه شده‌اند. (ORing sign).

نکته: کندروم‌های منفرد بندرت تغییر شکل بدخیمی می‌یابند اما انکندروماتوزها با بدخیمی مرتبط هستند.

پاتوژنز کندروما: جهش در ژن‌های IDH1 و IDH2 (در نوع متعدد ارثی و سوماتیک هر دو)

بافت شناسی: کوچکتر از 3cm، به رنگ آبی خاکستری و شفاف و براق هستند. در میکروسکوپی ندول‌های غضروف هیالین حاوی کندروسیت‌های خوشخیم دیده می‌شود و حدود واضحی دارند. قسمت محیطی دچار اسیفیکاسیون آن کوندرال و کلسیفیکاسیون می‌شود.

◆ کندروسارکوم

عمدتاً بیماران ۴۰-۶۰ ساله بوده و مردان بیشتر گرفتار می‌شوند. کندروسارکوم اسکلت مموری شامل استخوان‌های شانه، لگن و دنده‌ها را گرفتار می‌کند و به صورت توده دردناک و بزرگ شونده ظاهر می‌شود. که با تخریب کورتکس و درگیری بافت نرم همراه است. در تصویربرداری، غضروف کلسیفیه به صورت کانون‌های با دانسیته کرک مانند دیده می‌شوند.

از نظر بافت شناسی، غضروف به حفره مغز استخوان نفوذ کرده و ترابیکول‌های استخوانی را احاطه می‌کند. از نظر سلولاریتی، آتیپی سلولی و میتوز به grade ۱ تا ۳ (کم تا زیاد) تقسیم می‌شوند.

ماکروسکوپی: تومورهای بزرگ، غضروفی، سفید خاکستری، براق شفاف با نقاط کلسیفیه تکه تکه همراه با نکروز مرکزی و مناطق ژلاتینی (میگزوتید) می‌باشند که به عضلات و چربی گسترش می‌یابد.

بافت شناسی استئوسارکوم: تومورهای بزرگ با تغییر سیستمیک و خونریزی می‌باشند.

تشکیل ماتریکس استوئیدی یا استخوان معدنی شده توسط سلول‌های بدخیم توموری برای استئوسارکوم تشخیصی است.

استخوان نئوپلاستیک ساختار ظریف و غربالی شکل یا صفحات پهن و یا ترابیکول‌های بدوی تشکیل می‌دهد. سلول‌های نئوپلاستیک پلئورمورفیک با هسته‌های بزرگ پررنگ بوده، همراهی سلول‌های ژانت بیزار، نکروز، تهاجم عروقی و میتوز فراوان شایع است.

تومورهای سازنده غضروف

(Cartilage-forming)

◆ استئوکندروما (اگزوستوز)

تومور خوش‌خیم کلاهیک غضروفی که توسط ساقه‌ی استخوانی به اسکلت زیرین متصل می‌شود. ۵٪ منفرد هستند.

تومور دارای رشد آهسته بوده و از متافیز مجاور صفحه رشد استخوان‌های دراز توبولار، بخصوص اطراف زانو منشأ گرفته است. استئوکندروم‌های متعدد در غالب سندرم اگزوستوزهای متعدد ارثی در کودکان و در اثر جهش ژن‌های EXT1 یا EXT2 رخ می‌دهد. خطر تبدیل به کندروسارکوم به ویژه در موارد متعدد ارثی وجود دارد.

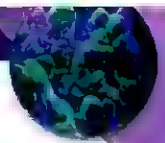
در بررسی ماکروسکوپی: بیرون زدگی استخوانی با کلاهیک غضروفی دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: کلاهیک غضروفی متشکل از غضروف هیالین بالغ شبیه صفحه رشد دیس ارگانیزه که تحت اسیفیکاسیون انکندرال قرار گرفته دیده می‌شود و توسط پریکندریوم پوشیده شده است. بخش داخلی سر و ساقه‌ی استخوانی استئوکندروم از استخوان تازه تشکیل شده است که به استخوان اصلی متصل است و کورتکس و مدولای آن در امتداد استخوان اصلی قرار می‌گیرد.

◆ کندروما

ضایعات خوش‌خیم، مشتق از غضروف هیالین بالغ هستند. چنانچه از مدولا مشتق شوند به آنها انکندروم و در صورتی که از سطح استخوان منشأ گیرند، کندروم جنب کورتکس (juxta cortical) نامیده می‌شوند.

انکندروم‌ها در سنین ۵۰-۲۰ سالگی از متافیز استخوان‌های دست و



سایر تومورها

• فیروم غیر استخوانی (NOF (Non-ossifying fibroma

یا Metaphyseal Fibrous Defect

تکثیر مزانشیمی خوش خیم و واکنشی بوده که در کودکان و نوجوانان شایع است.

محل شایع: متافیز دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا (زانو)
رادیوگرافی تیپیک است: ضایعه خارج از مرکز، شفاف بیضی با حدود مشخص، موازی با کورتکس استخوان.

در بررسی میکروسکوپی، تراکولاهای منحنی شکل و درهم از استخوان نابالغ woven با نمایی شبیه مروفینی (chines characters)، بدون حاشیه استئوبلاستی دیده می شود که در استرومای فیبروبلاستی با سلولاریته متوسط واقع شده اند. نواحی سیستیک، خونریزی و ماکروفاژهای کفالود شایع هستند.

سارکوم یونینگ

محدود ۹۵٪ بیماران با سارکوم یونینگ (۲۲؛ ۱۱) t (فیوژن

ژن های EWSR1, FLI1) یا (۲۲؛ ۲۱) t را نشان می دهند.

سارکوم یونینگ به صورت توده دردناک حساس، گرم، متورم و بزرگ در استخوانهای توبولار بلند مثل ران و استخوان های پهن لگن ظاهر می - یابد. گاه علائم سیستیک مثل تب، ESR بالا، کم خونی و لکوسیتوز وجود دارد که عفونت را تقلید می کند.

در بررسی رادیولوژیک، توده های لیتیک تخریب کننده با حاشیه های ارتشاحی در دیافیز استخوان ها دیده می شود که عمدتاً توده بافت نرم نیز ایجاد می کنند. نمای پوسته پیازی (Onion skin) به دلیل واکنش پریوستی به صورت لایه های استخوان واکنشی مشهود است.

در بررسی ماکروسکوپی، توده اینترامدولاری برنزه با کانون های نکروز و خونریزی دیده می شود. که به کورتکس، پریوست و بافت نرم تهاجم می نمایند.

در بررسی میکروسکوپی، صفحات سلول های یک

شکل گرد کوچک (Small round blue cell) که

کمی بزرگتر از لنفوسیت هستند، دیده می شود. سلول ها دارای سیتوپلاسم اندک و روشن حاوی گلیکوژن (PAS مثبت) هستند. تجمع سلول های تومورال دور فضای فیبریلاری

مرکزی، (وزت هومررایت) Homer_Wright

(rosettes) را ایجاد می کند که نشانه تمایز عصبی است.

سلولهای تومورال غضروف یا استخوان تولید نمی کنند.

سارکوم یونینگ تومور بدخیم مهاجم از سلول های گرد اولیه با درجانی از تمایز نورواکتودرمی می باشد (PNET)
سن شایع زیر ۲۰ سال است (کودکان) و ۲۰٪ در خارج استخوان رخ می دهد.

در بررسی میکروسکوپی، تومور پرسلول متشکل از فیبروبلاست خوش خیم و ماکروفاژ فعال شامل انواع با سیتوپلاسم کف آلود و ژانت چندهسته ای دیده می شود. فیبروبلاست ها نمای کلاسیک گردابی (Storiform) یا چرخ دنده ای (pinwheel) را نشان می دهند و از نظر سیتولوژی خوش خیم و آرام هستند. رسوب هموسیدرین شایع است.

• دیسپلازی فیرو (Fibrous dysplasia)

تومورهای خوش خیم است که به علت توقف موضعی تکامل تشکیل می شود و همه اجزای یک استخوان طبیعی در آن دیده می شود.

FD شامل سه الگوی بالینی است:

۱) تک استخوانی: اغلب بدون علامتند ولی گاهی به علت شکستگی یا تغییر شکل موضعی استخوان شناسایی می شوند. د) گرافی نمای مشفصه شیشه مات (ground glass) با محدود مشفص دیده می شود.

۲) چنداستخوانی، بدون اختلال عملکرد اندوکرین: تا بزرگسالی پیشرفت می کنند.

۳) بیماری چنداستخوانی همراه با ناهنجاری اندوکرین (McCuneAlbright syndrome): با ضایعات اسکلتی، پوستی (پیگمانتاسیون شیرقهوه ای پوست) و غددی همراه است (خصوصاً بلوغ زودرس و هایپرپاراتیروئیدی)

سندرم Mazabroud: FD همراه با میگزوم بافت نرم

در بررسی ماکروسکوپی، دیسپلازی فیرو با توده های اینترامدولاری با حدود واضح مشخص می شود.

پاتوژنز: در تمام انواع بالینی جهش کسب عملکرد در ژن GNAS1 دیده می شود.

تومور سلول ژانت

عمدتاً در سنین ۳۰-۲۰ سالگی دیده می‌شوند. (تقریباً فقط بزرگسالان) اغلب اطراف زانو (دیستال استخوان ران و پروگزیمال تیبیا) و دور از آرنج (پروگزیمال بازو و دیستال رادیوس) گرفتار شده و علائمی شبیه آرتریت ایجاد می‌کنند.

در بررسی رادیولوژیک، توده منفرد بزرگ لیتیک و خارج از مرکز (eccentric) در اپی‌فیز استخوان‌ها دیده می‌شود که گاه با تخریب کورتکس، توده بافت نرم دیده می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی، تومورها بزرگ، قرمز-قهوه‌ای هستند که معمولاً دچار دژنراسیون سیستیک می‌شوند.

نکته: سلول‌های نئوپلاستیک اصلی پیش‌سازهای استئوبلاستیک (تک هسته‌ای) هستند که تعداد کمی از سلول‌ها را تشکیل داده و سطح بالای RANKL را بیان می‌کنند و به موجب آن تکثیر بیش از حد استئوکلاست‌ها (بزرگ چند هسته‌ای) رخ می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپی: صفحات سلولی بیضی شکل یکنواخت و تک هسته‌ای یا میتوز بالا دیده می‌شود که در بین آن‌ها سلول‌های giant شبه استئوکلاست با حدود ۱۰۰ هسته یا بیشتر پراکنده‌اند.

استئوسارکوم در متافیز، تومور سلول ژانت در اپی‌فیز و سارکوم یوئینگ در دیافیز شایع‌تر هستند.

• کیست آنوریسمی استخوان (ABC):

تومور خوش‌خیم استخوان که با تشکیل فضاهای کیستیک پر از خون و چند حفره‌ای مشخص می‌شود.

در دو دهه اول عمر و در متافیز استخوان‌های بلند و **فلف جسم** مهره‌ها شایع است.

مورفولوژی: در ماکروسکوپی فضاهای متعدد کیستیک پر از خون جدا شده توسط دیواره‌های نازک سفید برونزه دیده می‌شود. در میکروسکوپی کیست‌های پر از خون که توسط اندوتلیوم پوشیده نشده‌اند دیده می‌شود که بوسیله‌ی دیواره‌هایی متشکل از فیبروبلاست‌های یک شکل، سلول‌های ژانت چند هسته‌ای شبه استئوکلاست و استخوان واکنشی از یکدیگر جدا می‌شوند.

• تومورهای متاستاتیک استخوان:

- شایع‌ترین تومورهای استخوانی هستند (شایع‌تر از تومورهای اولیه)
- مسیرهای انتشار: ۱- مستقیم ۲- لنفاتیک یا خونی ۳- داخل ستون مهره از طریق شبکه‌ی وریدی Batson
- منشأ: ۱. شایع‌ترین در بزرگسالان: پروستات، پستان، کلیه، ریه ۲. در کودکان: نوروبلاستوم، ویلمز، رابدومیوسارکوم
- متاستازهای استخوان واضحاً **هند گانه‌ی** بوده و درگیری ستون مهره شایع است. نمای رادیوگرافی فقط لیتیک، فقط بلاستیک یا میکس می‌باشد.

بیماری‌های مفاصل

استئوآرتریت (بیماری دژنراتیو مفصل)

شایع‌ترین بیماری مفصل است.

در بررسی مورفولوژیک، تغییرات ذیل دیده می‌شود:

- بزرگی، تکثیر و بی‌نظمی گندروسیت‌های سطحی** (زودرس‌ترین واقعه)
- ترک فوردهی افقی و عمودی ماتریکس**
- فوردهی کامل غضروف مفصلی و پدیدار شدن استخوان زیرین** به صورت صاف و براق که نمایی شبیه عاج دارد (bone eburnation)
- استخوان اسفنجی زیرین اسکلوئیک و ضمیم می‌شود**
- شکستگی‌های کوچک** به صورت اجسام شل (loose bodies) یا موش مفصلی (joint mice) در فضای مفصلی دیده می‌شوند.
- نشت مایع سینوویال** از فواصل شکستگی‌ها سبب تشکیل subchondral cyst می‌شود.
- استئوفیت‌های قاره‌ی** شکل (بیرون زدگی‌های استخوانی در حاشیه‌ی مفصل پوشیده از بافت غضروفی و فیبروزه)

آرتريت روماتويد

نقرس کاذب / کندروکلسینوز / بیماری کلسیم

پیروفسفات (CPPD)

به علت رسوب کریستال‌های کلسیم پیروفسفات در مفصل ایجاد می‌شود.

در پاتوژنز این بیماری احتمالا آنزیم‌های دخیل در تولید یا تخریب پیروفسفات درگیر می‌شوند که بدنبال آن تجمع و کریستالیزاسیون با کلسیم رخ می‌دهد.

در بررسی بافت‌شناسی مراحل مشابه نقرس مشاهده می‌شود. در رنگآمیزی معمولی به صورت توده‌های بیضی شکل آبی - بنفش می‌باشند.

کریستال‌ها منجر به رسوبات سفیدرنگ گچی شکل شکسته می‌شوند. کریستال‌های منفرد لوزی شکل بوده و انکسار مضاعف مثبت دارند و التهاب خفیف‌تر از نقرس است.

تومورهای مفصلی و ضایعات شبه توموری

کانگلیون

کیست کوچک در نزدیکی کپسول مفصلی یا غلاف تاندونی است و شایع‌ترین محل آن مچ دست می‌باشد. ضایعه عمدتاً بی‌علامت است.

در بررسی ماکروسکوپیکی، به صورت ندول سفت یا مواج به اندازه نخود (Peasized) هستند. ضایعات ممکن است چندحفره‌ای باشند. مایع درون کیست مشابه مایع سینوویال است اما هیچ ارتباطی با فضای مفصلی ندارد.

در بررسی میکروسکوپیکی، پوشش سلولی حقیقی دیده نمی‌شود زیرا آنها از دژترسانس کیستیک بافت همبندی برمی‌خیزند.

کیست سینوویال

هرنیاسیون سینوویوم از کپسول مفصلی یا بزرگی شدید یک بورس سبب ایجاد کیست سینوویال می‌شود. کیست بیکر در حفره پوپلیته مثالی از آن می‌باشد.

تومور سلول غول‌آسای تنوسینوویال

دارای دو نوع است:

۱. نوع منتشر (سینوویت ویلونولار پیگمان‌دار)
۲. نوع محدود

یافته‌های بافت‌شناسی RA عبارت است از:

- ۱- هیپرپلازی سلول‌های سینوویال
 - ۲- ارتشاح التهابی متراکم از سلول $CD4^+$ و سلول‌های B، پلاسماسل، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک
 - ۳- افزایش عروق به دنبال آنژیوژنز
 - ۴- وجود نوتروفیل‌ها و تجمعات فیبرین ارگانیزه بر روی سینوویوم
 - ۵- فعالیت استئوکلاست‌ها باعث نفوذ سینوویوم به استخوان و ایجاد کیست‌های زیر غضروفی شده که به آن **پانوس** گفته می‌شود. در موارد شدید پانوس تبدیل به بافت فیبروزه می‌شود.
 - ۶- ندول‌های روماتوئید که از نظر بافت‌شناسی شبیه گرانولوم‌های نکروزان هستند. (در بافت زیرجلدی ساعد، آرنج و پشت سر شایع‌تر)
- پانوس:** توده‌ای از بافت سینوویوم ادماتو + سلول‌های التهابی + بافت گرانولاسیون + فیبروبلاست‌ها با رشد روی غضروف مفصلی می‌باشد.

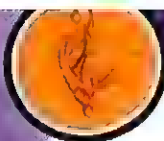
نقرس (Goat)

در بررسی بافت‌شناسی و بالینی تظاهرات اصلی نقرس عبارتند از:

- ۱) **آرتريت حاد:** با ارتشاح نوتروفیل در سینوویوم و مایع سینوویال مشخص می‌شود. کریستال‌های سوزنی و بلند **مونوسدیم اورات** در سیتوپلاسم نوتروفیل دیده می‌شوند.
- ۲) **آرتريت توفوسی مزمن:** به علت رسوبات مکرر کریستال‌های اورات در طول حملات حاد رخ می‌دهد. اورات باعث کراسته شدن سطح مفصلی می‌شود. سینوویوم به علت التهاب، هیپرپلاستیک، فیبروتیک و ضخیم شده و پانوس را ایجاد می‌کند. پانوس سبب تخریب غضروف زیرین و سپس خوردگی استخوان مجاور غضروف می‌شود. در موارد شدید آنکیلوز فیبرو یا استخوانی رخ می‌دهد.
- ۳) **توفوس:** مشخصه نقرس است که به علت واکنش التهابی نسبت به اورات ایجاد می‌شود.

لنفوسیت‌ها، ماکروفاژ و سلول‌های **giant** **جسم غول‌آلود** در اطراف کریستال‌ها به صورت جزایری دیده می‌شوند.

- ۴) **نفروپاتی نقرسی:** ناشی از رسوب کریستال‌های اورات یا توفوس در بافت بینابینی مدولاری کلیه پاتوبول‌ها



(Arborizing Capillaries). سلول‌های ابتدایی در حال تمایز به سلول چربی بوده و حاوی بقایای چربی جنینی هستند. (لیپوبلاست)- مشخصه‌ی ژنی: (12-16)t

۳. **لیپوسارکوم پلئومورفیک**: صفحاتی از سلول‌های آناپلاستیک و بدشکل و عجیب غریب همراه با سلول‌های چربی نابالغ (لیپوبلاست) دیده می‌شود. معمولاً مهاجم و متاستاتیک است.

فاشیت ندولار

در گذشته تصور می‌شد که ضایعه واکنشی است اما در حال حاضر با کشف جابجایی کروموزومی MYH7-USP6: (17-22)t نشان داده شده که ضایعه یک تکثیر کلونال اما خود محدود شونده می‌باشد. نوعی تکثیر خودمحدود فیبروبلاست و میوفیبروبلاست است. ضایعه عمدتاً در **ساعده بالغین** دیده می‌شود که به صورت توده‌ای منفرد با **رشد سریع** و گاه دردناک مشخص می‌شود. در ۵۰-۲۵٪ سابقه تروما وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپی، ندولی با حدود مشخص به قطر چند سانتی‌متر دیده می‌شود که در درم عمقی، بافت زیرجلدی یا فاشیا قرار می‌گیرد.

در بررسی میکروسکوپی، ضایعه‌ای با سلولاریتی بالا، حاوی فیبروبلاست‌های چاق (plump)، با ظاهر نابالغ و آرایش تصادفی دیده می‌شود، که در استرومای میگزوئید قرار دارند. مشاهده‌ی سیر **بلوغ تدریجی (الگوی zonal)** از نقطه‌ی پرسلول و میگزوئید تا مناطق فیروزه و سازمان یافته مشخص بیماری است. سلول‌ها اندازه و شکل‌های متفاوت (دوکی تا ستاره‌ای)، با هستک مشخص و میتوز فراوان دارند. (ممکن است با بدخیمی اشتباه شود). لنفوسیت و گلبول‌های قرمز خارج عروقی شایع است اما نوتروفیل غیرمعمول است.

فیبروماتوزها

گروهی از تکثیرهای فیبروبلاستی با تمایل به رشد ارتشاحی، تهاجم و عود پس از جراحی هستند. توانایی متاستاز ندارند. آنها غالباً دردناک بوده و سبب بدشکلی و ناتوانی می‌شوند. **فیبروماتوزها در دو گروه مورد بررسی قرار می‌گیرند:**

۱) **فیبروماتوز سطحی**: از فاشیای سطحی برمی‌خیزند. انواع آنها:

- ✓ فیبروماتوز کف دست (Dupuytren contracture) = پالمار
- ✓ فیبروماتوز پنیس (Peyronie disease)
- ✓ فیبروماتوز پلاتنار

در هر دو نوع ارتشاح شدید ماکروفاژهای چند هسته‌ای که حاوی هموسیدرین یا چربی کف آلود هستند، دیده می‌شود.

تومورهای بافت نرم

بافت نرم، هر بافت غیرای تیومی، بجز استخوان، غضروف، مغز، بافت هماتوپتیک و لنفوئید می‌باشد.

آنها اغلب در اندام تحتانی و به‌ویژه ران دیده می‌شوند و بروز آنها با افزایش سن افزایش می‌یابد.

انواع تومورهای بافت نرم:

- ۱) **تومورهای بافت چربی**: لیپوم، لیپوسارکوم
- ۲) **تومورهای بافت فیبرو**: فاشیت ندولار، فیبروماتوز، فیبروسارکوم
- ۳) **بافت فیبروهیستئوسیتیک**: فیبروهیستئوسیتوم خوش خیم و بدخیم، درماتوفیبروسارکوم پروتوبرنس
- ۴) **عضله اسکلتی**: رابدومیوم، رابدومیوسارکوم
- ۵) **عضله صاف**: لیومیوم، لیومیوسارکوم
- ۶) **اعصاب محیطی**: نوروفیبروم، شوانوم، و تومورهای بدخیم آنها
- ۷) **عروقی**: همانژیوم، لنفانژیوم، همانژیوئندوتلیوم، همانژیوپری سائیتوم، آنژیوسارکوم
- ۸) **متفرقه**: سارکوم سینه‌ویال، سارکوم اپیتلیوئید، گرانولر سل تومور

لیپوم

تومور خوش خیم بافت چربی و شایع‌ترین تومور بافت نرم بالغین است. اغلب منفرد و گاه متعدد هستند. (در ناحیه زیرجلدی پروگزیمال اندام تنه شایع‌تر است)

نمای بافت شناسی آن توده‌ای با حدود مشخص متشکل از سلول‌های چربی بالغ می‌باشد.

لیپوسارکوم

نئوپلاسم بدخیم آدیپوسیت‌ها هستند. در دهه ۵ و ۶ شایع‌تر رخ می‌دهند و عمدتاً در **بافت نرم عمقی یا رتروپریتونه** دیده می‌شوند.

انواع لیپوسارکوم‌ها:

۱. **لیپوسارکوم با تمایز ضوب**: حاوی سلول‌های چربی و سلول‌های دوکی آتیپیک پراکنده- همراه با تقویت ناحیه‌ی ژنی MDM2
۲. **لیپوسارکوم میگزوئید**: ماتریکس خارج سلولی بازوفیلیک فراوان میگزوئید داشته و عروق منشعب دارند.

انواع یک فازی از الگوی اپی تلیالی یا دوکی (شایعتر) به تنهایی تشکیل شده‌اند.

نکته مهم: در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی سلول‌های تومورال مارکرهای اپی تلیالی مثل آنتی ژن سیتوکراتین (CK) یا EMA (آنتی ژن غشای اپی تلیالی) را بارز می کنند که آنها را از سایر انواع سارکومها متمایز می کند.

در بررسی سیتوزنتیک، اغلب سارکومهای سینوویال (t(x;18 را نشان می دهند.

نکته: متاستاز به لنف نودهای ناحیه ای دیده می شود که برخلاف سایر سارکومها (تمایل به متاستاز خونی) می باشد.

رابدومیوسارکوم

شایع ترین سارکوم نسج نرم دوران کودکی و بلوغ است که معمولاً قبل از ۲۰ سال دیده می شود و در این سنین نوع رویانی (امبریونال) و آلوئولار شایع تر است.

در اطفال این تومورها اغلب در سر و گردن یا مجرای ادراری تناسلی که عضله اسکلتی کمی وجود دارد ظاهر می شوند. رابدومیوسارکوم نوع پلئومورفیک (%۲۰) در بزرگسالان شایع تر است.

در بررسی ماکروسکوپی: برخی از انواع امبریونال که در مخاط مثانه و واژن قرار گرفته اند، نرم، ژلاتینی و شبیه انگور هستند که **سارکوم بوتریوئید** نامیده می شوند. اما در کل عمدتاً به صورت توده های ارتشاحی با حدود نامشخص دیده می شوند.

در بررسی میکروسکوپی: به سه نوع تقسیم می شود: رابدومیوسارکوم امبریونال، آلوئولار و پلئومورفیک.

در همه انواع، **رابدومیوبلاست** وجه تشخیصی است که سلول های بزرگ با سیتوپلاسم ائوزینوفیل گرانولار یک طرفه غنی از فیلامان های ضخیم و نازک می باشد. رابدومیوبلاست ها ممکن است گرد یا کشیده باشند. انواع کشیده، سلول تسمه ای (Strap) یا بچه قورباغه (tad pole) نامیده می شوند. گاه در سیتوپلاسم آنها خطوط عرضی با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. بقیه سلول ها در رابدومیوسارکوم بخصوص امبریونال، گرد و کوچک بوده و می دانیم که رابدومیوسارکوم به خانواده Malignant small round cell tumors تعلق دارد.

در بررسی ژنتیکی جابجایی کروموزومی (1-13)t یا (2-13)t مشاهده می گردد.

(۲) فیبروماتوز عمقی (تومور دسموئید): شامل تومورهایی هستند که در دیواره شکم، عضلات تنه و اندامها و داخل شکم (مزانتر و دیواره لگن) دیده می شوند و ممکن است منفرد و گاه متعدد باشند. انواع متعدد با سندرم گاردنر (همراه با پولیپ های آدنوماتوز خانوادگی) همراهی دارد. (همراهی با جهش ژن APC یا β -catenin در فیبروماتوز عمقی)

در ماکروسکوپی ضایعه سفت، با حدود نامشخص و قوام لاستیکی و به رنگ سفید خاکستری می باشد.

یافته های میکروسکوپی:

آرایش فیبروبلاست های آرام و خوش خیم به صورت دستجات پهن و طویل از این سو به آن سو به شکل جارو کشیدن (Sweeping Fascicles) در میان بافت کلاژن متراکم که ضایعه ای شبیه به اسکار ایجاد می کند.

لیومیوسارکوم

عمدتاً در بافت نرم عمقی اندام، خلف صفاق یا منشأ عروق بزرگ (ورید صافن) رخ می دهد. در بزرگسالان شایع است.

در بررسی بافت شناسی از سلول های دوکی شکل ائوزینوفیل که دارای هسته های پررنگ با انتهای باریک هستند (سیگاری شکل) تشکیل شده اند و **برفلاف لیومیوم نکرز** و **میتوز شایع است.**

پروتئین های عضله صاف مانند اکتین، دسمین، کالدمون به روش ایمونوهیستوشیمی قابل تشخیص است.

سارکوم سینوویال

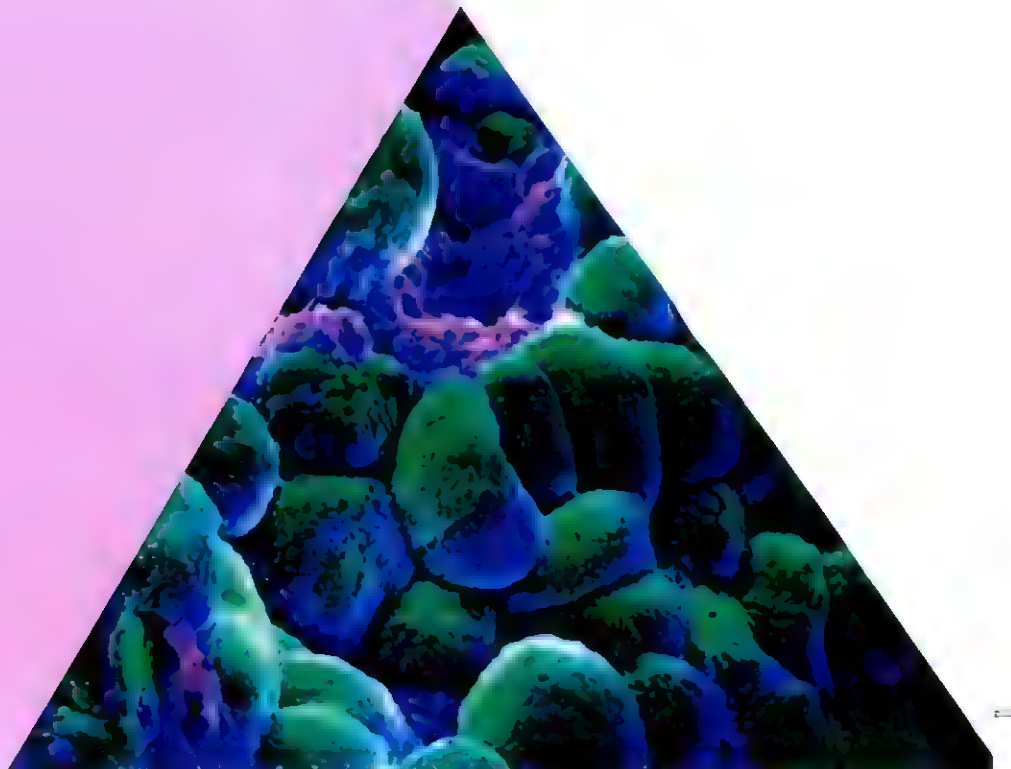
برخلاف نام آن از سینووسیت منشأ نمی گیرند و از سلول های مزانشیمی در مجاورت سینوویوم منشأ می گیرد (به همین دلیل در مناطق فاقد سینوویوم نیز رخ داده). کمتر از ۱۰٪ آنها داخل مفصلی هستند. اغلب در ۲۰-۴۰ سالگی و در بافت نرم اطراف مفاصل بزرگ **بفصوص زانو** دیده می شوند.

در بررسی میکروسکوپی: سینوویال سارکوم ممکن است دو فازی (Biphasic) یا یک فازی (Monophasic) باشند.

فرم کلاسیک، **دو فازی** بوده و از دو جمعیت سلولی (۱) سلول های شبه اپی تلیالی مکعبی تا استوانه ای با تشکیل غدد؛ و (۲) سلول های دوکی (spindle) از دستجات کوتاه و چسبیده به هم در اطراف سلول های اپی تلیالی، تشکیل شده است.

دستگاه اندوکراین

فصل هفتم



تقسیم بندی: آدنوم فانکشنال (همراه با تولید هورمون)، نان فانکشنال (بدون تولید هورمون) یا silent (خاموش، تولید هورمون فقط در سطح بافتی، اما فقدان تظاهرات بالینی)

آدنوم‌های هیپوفیز اغلب از یک نوع سلول بوده و حداکثر یک هورمون ترشح می‌کنند اما برخی دو نوع هورمون تولید می‌کنند (شایع‌ترین آن ترکیب هورمون رشد و پرولاکتین است).

اغلب آدنوم‌های غیرعملکردی، ماکروآدنوم بوده و در مراحل دیرتر تشخیص داده می‌شوند و به دلیل فشار بر روی بافت مجاور، موجب کم کاری هیپوفیز می‌شوند.

۱) پرولاکتینوما:

شایع‌ترین آدنوم پرکار هیپوفیز است و ممکن است به‌صورت ماکرو یا میکروآدنوم باشد.

هر توده‌ای در ناحیه بالای زینی (Supra sellar) می‌تواند تاثیر مهاری هیپوتالاموس بر پرولاکتین را مختل سازد و به هیپرپرولاکتینمی و اثر ساقه‌ای (Stalk effect) منجر شود. بنابراین افزایش خفیف پرولاکتین (کمتر از $200 \mu\text{g/L}$) در بیمار مبتلا به آدنوم هیپوفیز دال بر نتوپلاسم مترشح پرولاکتین نیست.

۲) آدنوم تولیدکننده هورمون رشد (سوماتوتروف):

دومین آدنوم عملکردی شایع هستند. آنها عمدتاً ماکروآدنوم هستند زیرا عمدتاً تظاهرات بالینی افزایش ترشح هورمون رشد ناچیز است.

ترشح بیش از حد هورمون رشد منجر به ترشح کبدی فاکتور رشد شبه انسولین ILGF-1 می‌شود که بیشترین تظاهرات بالینی را ایجاد می‌کند.

آدنوم مترشح هورمون رشد، پیش از بسته شدن اپی‌فیز منجر به زیگانتیسم و پس از بسته شدن اپی‌فیز منجر به آکرومگالی می‌شود.

۳) آدنوم سلول‌های کورتیکوتروف (تولید ACTH):

اغلب میکروآدنوم هستند و ممکن است از نظر بالینی بی‌علامت باشند یا منجر به بیماری کوشینگ شوند.

در بررسی میکروسکوپی، بدلیل وجود کربوهیدرات در ملکول‌های پیش‌ساز ACTH در رنگ‌آمیزی PAS (پریودیک اسید شیف) مثبت می‌شوند.

سندرم نلسون: ایجاد آدنوم کورتیکوتروف بزرگ و مهاجم به دنبال جراحی غدد آدرنال جهت درمان سندرم کوشینگ.

شده هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز اکثراً آدنوم هستند و کارسینوم آن بسیار نادر است.

میکروآدنوم: قطر $> 1 \text{ cm}$ و ماکروآدنوم قطر $< 1 \text{ cm}$

شایع‌ترین علت پرکاری هیپوفیز: آدنوم هیپوفیز قدامی

آدنوم هیپوفیز (قدامی)

در پاتوژنز، جهش در G-protein (پروتئین‌های متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین)، شناخته شده‌ترین اختلال مولکولی در این نتوپلاسم است.

◆ اختلالات ژنتیکی آدنوم هیپوفیز:

۱. جهش در پروتئین G: شایع‌ترین اختلال ژنی است - جهش GNAS در ۴۰٪ آدنوم‌های سوماتوتروف و تعداد کمی آدنوم‌های کورتیکوتروف مشاهده شده، اما در آدنوم‌های دیگر رخ نمی‌دهد.
 ۲. آدنوم‌های هیپوفیز فامیلیال در زمینه‌ی ارثی: جهش‌های MEN1, AIP, PRKAR1A, CDKN1B
 ۳. اختلالات مولکولی مرتبط با رفتار تهاجمی تومور: جهش TP53, جهش RB, افزایش بیان Cyclin D1 و جهش RAS
- در بررسی میکروسکوپی:** آدنوم هیپوفیز که اغلب منفرد است ضایعه‌ای نرم و با حدود مشخص می‌باشد. در آدنوم‌های بزرگتر کانون‌های خونریزی یا نکروز دیده می‌شود و کیاسمای اپیتیک و ساختمان‌های مجاور را تحت فشار قرار می‌دهد.

در بررسی میکروسکوپی: آدنوم از صفحات، طناب‌ها یا پایله‌ای متشکل از سلول‌های چند وجهی یک شکل و یک دست (منومورف) تشکیل شده است.

مونومورفیسم سلولی و فقدان داربست رتیکولین، آدنوم هیپوفیزی را از پارانشیم غیرنتوپلاستیک هیپوفیز قدامی متمایز می‌کند. (مهم)

سیتوپلاسم سلول‌ها بسته به ماده مترشحه اسیدوفیل، بازوفیل یا کروموفوب بوده اما در سرتاسر نتوپلاسم یک دست است.

آدنوم‌های با فعالیت میتوزی بالاتر (Ki67 بالا) و موتاسیون P53 آدنوم آتیپیک نامیده می‌شوند که رفتار مهاجم‌تری نشان می‌دهند.

غده تیروئید

تیروئیدیت تحت حاد لنفوسیتی / تیروئیدیت بدون درد / تیروئیدیت Silent / تیروئیدیت پس از زایمان

اغلب در زنان میانسال مشاهده می‌شود و احتمالاً اتیولوژی اتوایمیون دارد. زیرا آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروئید در سرم اغلب افراد یافت شده است. بیمار با توده گردنی بدون درد یا علائم هیپرتیروئیدیسم اولیه (ناشی از آسیب بافت تیروئید) مراجعه می‌کند که در ادامه اغلب یوتیروئید می‌شوند.

در صورت ابتلا به این بیماری در دوران بارداری، احتمال عود در بارداری‌های بعدی نیز وجود دارد.

در بررسی میکروسکوپی: ارتشاح لنفوسیت و مراکز زایگر هیپرپلاستیک دیده می‌شود. برخلاف تیروئیدیت هاشیموتو، آتروفی فولیکول و متاپلازی سلول هرتل شایع نیست.

◆ تیروئیدیت لنفوسیتی مزمن (Hashimoto)

شایعترین علت کم کاری تیروئید در مناطق با سطوح ید کافی است.

در بررسی پاتوژنز: هاشیموتو، بیماری اتوایمیون است که تابلوی غالب آن، آسیب اپی‌تلیوم تیروئید (thyrocytes) و جایگزینی سلول‌های تک هسته‌ای و فیبروز می‌باشد. احتمالاً حساس شدن Tcell CD4+ خود واکنش گر نسبت به آنتی‌ژن‌های تیروئید، حادثه ابتدایی است.

بنابراین در بیماری هاشیموتو، سیتوتوکسیستمی وابسته به سلول TCD8+، آنتی‌تیروئید آنتی‌بادی (برعلیه تیروگلوبولین (Anti TG) و پراکسیداز تیروئیدی (anti TPO)) و سیتوکین‌ها (INF γ) دخیل است و در پاتوژنز هاشیموتو، یک جزء ژنتیکی مهم نیز دخیل است.

از نظر بالینی بزرگ شدن بدون درد تیروئید همراه با درجاتی از کم کاری تیروئید دیده می‌شود. در زنان ۴۵-۶۵ ساله شایعتر است. برخی موارد در ابتدا یک تیروتوکسیکوز موقتی رخ می‌دهد (هاشی توکسیکوز). بین آل‌های HLA-DR3 و HLA-DR5 ارتباط ضعیفی با هاشیموتو وجود دارد و چندین ژن غیر HLA مثل ژن‌های کدکننده گیرنده مهارتی Tcell (مثل CTLA-4) نیز با بیماری اتوایمیون تیروئید ارتباط ضعیف دارند.

در بررسی میکروسکوپی: بزرگی منتشر و متقارن تیروئید دیده می‌شود و کپسول کاملاً سالم است.

نکته: مبتلایان به هاشیموتو در معرض ابتلا به بیماری‌های اتوایمیون دیگر و لنفوم Bcell از نوع Maltoma قرار دارند اما در رابطه با خطر نئوپلاسم‌های تیروئیدی مورد اختلاف است. اگر چه برخی معتقدند که می‌تواند مستعد کننده کانسر پاپیلری باشد.

در بررسی میکروسکوپی: ارتشاح وسیع التهابی متشکل از سلول‌های التهابی تک هسته‌ای لنفوسیت و پلاسماسل همراه با تشکیل مرکز زایگر در پارانشیم تیروئید دیده می‌شود. بافت همبند بینابینی نیز افزایش می‌یابد فولیکول‌های تیروئید کوچک و گاه آتروفیک هستند. گاه در بین سلول‌های فولیکولار سلول‌های درشت با سیتوپلاسم فراوان گرانولار ائوزینوفیل به نام سلول هرتل یا اکسی‌فیل یا اشکنازی (Hurthle cell) دیده می‌شود که نشانه پاسخ متاپلاستیک اپی‌تلیوم فولیکولر به آزار مزمن است. (مشخصه سلول‌های هرتل وجود میتوکندری‌های داخل سیتوپلاسمی فراوان است).

تیروئیدیت تحت حاد گرانووماتو (De Quervain thyroiditis)

سن شایع ابتلا ۵۰-۳۰ سال بوده، در زنان بیشتر دیده می‌شود. در اکثر بیماران سابقه ابتلا به عفونت تنفسی فوقانی وجود دارد.

آغاز بیماری حاد بوده و با درد گردن، تب، بزرگی تیروئید، ESR بالا و لوکوسیتوز مشخص می‌شود. هیپرتیروئیدیسم گذرا بدنبال از هم گسیختگی فولیکول‌های تیروئید در برخی افراد دیده می‌شود که با پیشرفت تخریب غده ممکن است هیپوتیروئیدیسم حاصل شود. عمدتاً بیماران طی ۸-۶ هفته به حالت طبیعی برمی‌گردند.

در بررسی میکروسکوپی: غده تیروئید سفت بوده و کپسول آن سالم است. و به صورت یکطرفه یا دوطرفه بزرگ می‌شود.

در میکروسکوپی: تخریب فولیکول‌ها و خروج کلئوئید منجر

به ایجاد واکنش التهابی گرانوولومی و تجمع سلول‌های

giant چند هسته‌ای حاوی کلئوئید می‌شود. با رفع التهاب،

بافت فیبروز جایگزین خواهد شد. ارتشاح التهابی در ابتدا

نوتروفیل و در ادامه لنفوسیت، پلاسماسل و ماکروفاژ است.

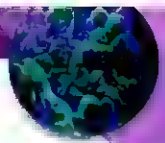
بیماری گریوز

شایعترین علت هایپرتیروئیدی درون‌زا است.

- تظاهرات سه گانه (تریاد): تیروتوکسیکوز، افتالموپاتی ارتشاحی و درموپاتی ارتشاحی موضعی (پره‌تیبیال میگزادم)

- عمدتاً سن ۲۰-۴۰- زنان بسیار شایعتر

- همراهی با ژن‌های HLA-DR3 و CTLA-4 و تیروزین فسفاتاز (PTPN22) (شبه هاشیموتو)



- پاتوژنز: به علت آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده TSH مانند TSI با تقلید عملکرد TSH (تحریک تکثیر سلول‌های پوششی فولیکولی تیروئید و تحریک ساخت و آزادسازی هورمون)

در بررسی میکروسکوپی: هیپرتروفی و هیپرپلازی

منتشر فولیکول‌ها دیده می‌شود. فولیکول‌ها مفروش از اپی‌تلیوم استخوانه‌ای بلند می‌باشند. این سلول‌ها، به صورت فعال کلونید را جذب می‌کنند که نتیجه آن کم رنگ شدن کلونید و ایجاد نمای مضرس (Scalloped) در لبه‌های فولیکول است. تجمع لنفوسیت‌ها همراه با ایجاد مرکز زایگر بسیار شایع است.

نکته: گاه تشکیل پایپلا دیده می‌شود اما فاقد مرکز فیروواسکولار است. غده تیروئید نرم و صاف و با کپسول سالم است و تیروئید به صورت قرینه و منتشر بزرگ می‌شود.

در بررسی مورفولوژی گواتر: دو مرحله هیپرپلاستیک و تحلیل دیده می‌شود.

در مرحله هیپرپلاستیک: در بررسی ماکروسکوپی بزرگی متقارن و منتشر غده و در بررسی میکروسکوپی هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های فولیکولر و گاه زواید برجسته‌ای شبیه گریوز دیده می‌شود.

در مرحله تحلیل (involution)، بدنبال کاهش تقاضا برای هورمونهای تیروئید یا افزایش دریافت ید، غده متسع و پر از کلونید تشکیل می‌شود که گواتر کولونید نامیده می‌شود. در بررسی ماکروسکوپی، تیروئید در برش قهوه‌ای رنگ، براق و شفاف است و در بررسی میکروسکوپی، اپی‌تلیوم پهن و مکعبی می‌شود. کلونید نیز به میزان فراوان وجود دارد.

گواتر مولتی‌ندولار

بدنبال اپیزودهای راجعه هیپرپلازی و تحلیل، بزرگی نامنظم تیروئید حاصل می‌شود. تقریباً همه گواترهای ساده طول کشیده به گواتر مولتی‌ندولار تبدیل می‌شوند.

در بررسی ماکروسکوپی: غده بزرگ، نامتقارن، مولتی‌لوبولار است که گاه بسیار بزرگ می‌شود در برش، ندول‌های نامنظم حاوی مقادیر متغیری از کلونید ژلاتینی و قهوه‌ای رنگ وجود دارد.

در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های حاوی کولونید با اپی‌تلیوم پهن همراه با مناطقی از هیپرتروفی و هیپرپلازی اپی‌تلیوم فولیکولی دیده می‌شود. در ضایعات قدیمتر، فیروز، خونریزی، کلسیفیکاسیون و تغییرات سیستمیک دیده می‌شود.

گواتر

گواتر بزرگی ساده تیروئید است که شایع‌ترین بیماری تیروئید می‌باشد هیپوتیروئیدیسم زمانی رخ می‌دهد که بزرگی غده نتواند بر اختلال در ساخت هورمون غلبه کند.

هیپرتیروئیدیسم ندرتاً به علت وجود یک ندول پرکار (توکسیک) در گواتر طول کشیده ایجاد می‌شود. به این حالت سندرم پلامر (plummer syndrome) گفته می‌شود و وجه افتراق آن از گریوز فقدان افتالموپاتی ارتشاحی و درموپاتی در این بیماری می‌باشد.

تقسیم‌بندی:

۱- گواتر اندمیک: کمبود ید

۲- گواتر اسپورادیک: در زنان جوان به دلیل افزایش، نیاز به هورمون، مصرف کلسیم فراوان، سبزیجات گروه کلم و براسیکا اختلال آنزیمی ارثی (گواتر دیس هورمونونژنتیک) افراد مشخصاً از نظر هورمونی غیرفعال و یوتیروئید می‌باشند. گواتر بیانگر اختلال در تولید هورمون بوده (اغلب کمبود ید) و در اثر افزایش جبرانی TSH رخ می‌دهد.

نویلاسم‌های تیروئید

- خوش‌خیم: آدنوم
- بدخیم: تمام کارسینوم‌ها به جز مدولاری از منشأ سلول‌های فولیکولی تیروئید می‌باشند.
- ۱. کارسینوم پایپلری (بیش از ۸۵٪)
- ۲. کارسینوم فولیکولر (۵-۱۵٪)
- ۳. کارسینوم مدولری (۵٪)
- ۴. کارسینوم آناپلاستیک (کمتر از ۵٪)
- نکته: ندول منفرد تیروئید، تورم قابل لمس و مشخص در تیروئید

کپسول از طریق جراحی لوپکتومی است زیرا تهاجم به کپسول یا عروق خونی در تشخیص کارسینوم فولیکولار بسیار مهم می‌باشد. در آسیب‌رسانی سوزنی (FNA) یا بیوپسی امکان افتراق آدنوم و کارسینوم وجود ندارد (در این نمونه‌ها فقط تشخیص **نئوپلاسم** فولیکولار داده می‌شود)

کارسینوم تیروئید

۱) کارسینوم پاپیلری

شایع‌ترین بدخیمی تیروئید و شایع‌ترین تومور تیروئید در اطفال است و اکثریت کارسینوم‌های تیروئید مرتبط با پرتوهای یونیزان را نیز شامل می‌شود.

متاستاز هماتوژن به ریه در تعداد کمی ممکن است رخ دهد. متاستاز به غدد لنفاوی گردنی شایع است (بیش از ۵۰٪) که البته تأثیری در بد شدن پروگنوز ندارد.

تظاهر: توده تیروئید یا گردنی بدون درد یا تظاهر ابتدایی با متاستاز به گره لنفاوی گردن

عوامل مرتبط با بقا:

۱. سن (بالای ۴۰ سال بقاء کمتر)

۲. وجود گسترش خارج تیروئیدی

۳. متاستاز دوردست (Stage بیماری)

انواع مختلف کارسینوم پاپیلری به غیر از نوع کلاسیک معمول وجود دارد که شایع‌ترین آن نوع کپسول دار فولیکولی است که بجای پاپیلا، از فولیکول تشکیل شده و سلول‌ها نمای هسته‌ای کانسر پاپیلری را نشان می‌دهند و فاقد تهاجم است.

موتاسیون شایع: BRAF و بازآرایی RET/PTC

ویژگی هیستولوژی:

۱. وجود پاپیلا

۲. خصوصیات هسته‌ای

۳. اجسام ساموما

در بررسی میکروسکوپی: تشخیص کارسینوم پاپیلر براساس خصوصیات هسته‌ای و نه ساختار پاپیلری صورت می‌گیرد. و مشاهده‌ی **تغییرات هسته‌ای** حتی در غیاب ساختارهای پاپیلری، برای تشخیص کافی است.

نکته: به دلیل ویژگی‌های خاص هسته‌ای بوسیله FNA (آسپیراسیون سوزنی) قابل تشخیص است.

در بررسی ماکروسکوپی: توده منفرد یا متعدد، کپسولدار با حدود مشخص یا ارتشاحی با حدود نامشخص است.

است که اکثراً خوش خیم و در کمتر از ۱٪ موارد بدخیم می‌باشد.

احتمال بروز بدخیمی و در موارد زیر بیشتر است:

۱- ندول منفرد بیش از ندول‌های متعدد

۲- در افراد جوانتر (کمتر از ۲۰ سال) یا بسیار مسن (بالای ۷۰ سال)

۳- در مردان

۴- سابقه پرتوتابی سر و گردن

۵- ندول‌های Cold در اسکن ید رادیواکتیو احتمال بدخیمی بالاتری از ندول Hot دارند.

آدنوم فولیکولار

شایع‌ترین نئوپلاسم خوش خیم تیروئید است که عمدتاً به صورت یک توده بدون درد در معاینه و در اسکن رادیواکتیو به صورت ندول سرد نسبت به بافت طبیعی تیروئید مجاور ظاهر می‌شوند.

در پاتونز آدنوم فولیکولار جهش در مسیر پیام‌رسانی گیرنده TSH (TSH-R) و GNAS نقش مهمی دارد. جهش‌های سوماتیک سبب تولید فراوان و طولانی cAMP و رشد سلولی می‌شوند.

همچنین موتاسیون‌های نقطه‌ای در خانواده انکوژن RAS در ۲۰٪ آدنوم فولیکولار و ۵۰٪ کارسینوم فولیکولار تیروئید دیده می‌شود.

اغلب فاقد عملکرد هستند ولی تعداد کمی هورمون تیروئید تولید می‌کنند (آدنوم توکسیک)

نکته: آدنوم‌ها پیش درآمد کارسینوم نیستند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعه کروی، کپسولدار و منفرد که بافت طبیعی مجاور را فشرده کرده است دیده می‌شود.

یافته مزبور سبب افتراق آدنوم فولیکولار از گواتر مولتی‌ندولار می‌شود زیرا در این بیماری ندول یا ندول‌ها فاقد کپسول بوده و فشردگی بافت اطراف دیده نمی‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های یک شکل

حاوی کلوتید دیده می‌شوند که الگوی رشد متفاوت از بافت تیروئید طبیعی مجاور دارد که این مسأله نیز وجه افتراق دیگری با گواتر مولتی‌ندولار است که در آن الگوی رشد بافت درگیر و غیردرگیر مشابه است.

گاه تغییرات هرتل سل دیده می‌شود.

نکته: آتیبی اندوکراین مثل پلی‌مورفیسم هسته‌ای لوکال، آتیبی و هستک برجسته گاه دیده می‌شود که نشانه‌ی بدخیمی و کارسینوم نیست.

در واقع افتراق آدنوم فولیکولار از کارسینوم فولیکولار خوب

تمایز یافته تنها بر اساس مطالعه بافت‌شناسی دقیق انسجام

۳) کارسینوم مدولری

از نئوپلاسم‌های نورواندوکراین است که از سلول‌های پارافولیکولار (C Cell) منشأ می‌گیرد و اندازه‌گیری **کلسی‌تونین** در تشخیص و پیگیری بیماران نقش مهمی دارد اما **اغلب هیپوکلسمی دیده نمی‌شود**. سلول‌های تومورال علاوه بر کلسی‌تونین گاه CEA (کارسینو امبریونیک آنتی‌ژن)، سوماتواستاتین، ACTH، سروتونین و VIP (پپتید وازواکتیو روده‌ای) ترشح می‌کنند.

۷۰٪ اسپورادیک و ۳۰٪ خانوادگی در زمینه‌ی سندرم MEN2 یا کارسینوم مدولاری خانوادگی (FMT) رخ می‌دهد که در هر دو موارد **موتاسیون ژن RET** رخ می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپی: ندول منفرد یا متعدد است. کانون‌های نکروز و خونریزی عمدتاً در ضایعات بزرگ‌تر و گاه تهاجم به کپسول تیروئید دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: آشیانه‌ها، تراپکول‌ها یا ساختارهای فولیکولار مفروش از سلول‌های **پند واهی تا دوکی** دیده می‌شود. (سوبات آمیلوئید اکستراسلولار مشتق از کلسی‌تونین تغییر شکل یافته یک علامت تشخیصی در تومور است.

در موارد خانوادگی:

۱. چند کانونی بودن تومور
۲. حضور هایپرپلازی سلول‌های C به صورت چند کانونی در پارانشیم مجاورت تومور

۴) کارسینوم آناپلاستیک

سن ابتلا ۶۵ سالگی است. ضایعه در تمام موارد منجر به مرگ می‌شود. **در بررسی ماکروسکوپی:** توده حجیم با رشد سریع با تهاجم به کپسول و ساختارهای گردنی مشاهده می‌شود. **نکته:** در یک چهارم موارد سابقه‌ی کارسینوم خوب تمایز یافته تیروئید (بایبلاری یا فولیکولار) وجود دارد و در یک چهارم موارد تومور بایبلاری یا فولیکولار تمایز یافته همزمان در بافت مجاور دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: نئوپلاسم متشکل از سلول‌های بسیار آناپلاستیک به صورت سلول giant، سلول دوکی (نمای سارکوماتو) و ترکیبی از دو نمای مزبور می‌باشد.

۱. ویژگی هسته:

- ✓ هسته با کروماتین ظریف و پراکنده، دارای شفافیت اپتیکی که گاه به آن **Orphan Annie eye** (به علت ظاهر خالی هسته) یا **نمای شیشه مات** (ground glass) میگویند.
- ✓ **انگله‌زیون کاذب هسته‌ای** که به علت فرو رفتگی سیتوپلاسم دیده می‌شوند.

✓ وجود **شکاف هسته‌ای (grooves)**

✓ وجود **overlapping** سلولی

۲. وجود **پاپیلاهای** منشعب شونده پوشیده از یک یا چند لایه سلول مکعبی شکل منظم و یک دست. ساختارهای پاپیلری برخلاف پاپیلاهای هیپرپلاستیک، دارای ساقه همبندی عروقی هستند.

۳. اغلب کلسیفیکاسیون‌های هم مرکز (**اجسام پساموما**) در آنها دیده می‌شود. که تقریباً هرگز در کارسینوم فولیکولار و مدولاری دیده نمی‌شود.

۴. اغلب نفوذ سلول‌های توموری به عروق **لنفوی** دیده می‌شود اما تهاجم به عروق خونی نادر است.

۲) کارسینوم فولیکولار

در بررسی ماکروسکوپی: ندول منفرد با حدود مشخص یا ارتشاحی دیده می‌شود که در ظاهر به سختی از آدنوم فولیکولار قابل افتراق است.

نکته: در نواحی دچار کمبود ید شایع‌تر است.

موتاسیون شایع: RAS و جابجایی PAX8-PPARG

تمایل به **متاستاز فوئی** به ریه، استخوان و کبد دارند.

در بررسی میکروسکوپی: فولیکول‌های کوچک حاوی کلونید مفروش از سلول‌های یک شکل مشابه تیروئید طبیعی دیده می‌شوند. (شبیه آدنوم)

نکته: برای **افتراق از آدنوم** نیازمند بررسی دقیق بافت شناسی است و تشخیص با مشاهده **تهاجم به کپسول یا تهاجم عروقی** مسجل می‌شود.

تشخیص انواع با تهاجم وسیع و درگیری بافت خارج تیروئید آسان است اما موارد با حدود مشخص از آدنوم غیرقابل افتراق است.

غده پاراتیروئید

در بررسی میکروسکوپی: در غده سالم، دو گروه سلول دیده می‌شود: بخش اعظم غده از سلول‌های اصلی (Chief cell) تشکیل شده است که دارای سیتوپلاسم صورتی کم‌رنگ تا پر رنگ (بسته به محتوای گلیکوژن) در رنگ آمیزی H&E (هماتوکسیلین و ائوزین) و هسته کوچک مرکزی هستند. آنها حاوی گرانول‌های ترشحی هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌باشند.

دسته دیگری از سلول‌ها، سلول اکسی‌فیل (oxyphil cell) هستند که به صورت تکی یا دسته‌ای در پارانشیسم پاراتیروئید دیده می‌شوند. آنها کمی از chief cell بزرگتر بوده و سیتوپلاسم اسیدوفیل مملو از میتوکندری دارند.

تغییرات مورفولوژیک غده پاراتیروئید در هیپریپاراتیروئیدیسم اولیه عبارتند از: آدنوم، هیپرپلازی، کارسینوم

نکات:

- ✓ شایع‌ترین تظاهر هیپرپارای اولیه: هایپر کلسمی
- ✓ شایع‌ترین علت هایپر کلسمی بدون علامت بالینی: هایپرپارای اولیه
- ✓ شایع‌ترین علت هایپر کلسمی دارای علامت در بزرگسالان، کانسر است.

کارسینوم پاراتیروئید

در بررسی میکروسکوپی: ضایعه با حدود مشخص (شبیه آدنوم) یا ضایعه مهاجم، بزرگ شدن یکی از غدد- توده‌های نامنظم سفیدخاکستری با وزن بیش از ۱۰ گرم.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های توموری یک شکل شبیه پاراتیروئید طبیعی به صورت ندولار یا ترابکولار احاطه شده توسط کپسول فیبروزه متراکم. نکته مهم: تشخیص کارسینوم بر اساس مورفولوژی سلول‌ها (سیتولوژیک) نمی‌باشد و تنها دو معیار قطعی بدخیمی وجود دارد که عبارتند از:

۱. تهاجم به بافت‌های اطراف

۲. متاستاز

بخش اندوکراین پانکراس

دیابت

تغییرات ریخت شناسی که بسیاری مرتبط با عوارض سیستمیک دیپرس دیابت می‌باشد، شامل:

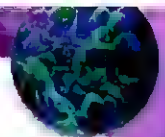
پانکراس:

ضایعات غیر ثابت به صورت یک یا چند مورد از تغییرات زیر:

کاهش تعداد و اندازه جزایر (به خصوص نوع یک دیابت)،
ارتشاح لکوسیت در جزایر (انسولیت) عمدتاً از لنفوسیت T،
رسوبات آمیلوئیدی در جزایر در دیابت نوع دو در داخل و اطراف مویرگ‌ها و بین سلول‌ها، در مراحل آخر دیابت جزایر محدود نامشخص همراه با فیبروز.

نکته: افزایش تعداد و اندازه جزایر به ویژه در نوزادان غیردیابتی متولده از مادران دیابتی (هایپرپلازی جزایر در پاسخ به هایپرگلاسمی مادر)

هیپرپلازی پاراتیروئید	آدنوم پاراتیروئید	خصوصیات
بزرگی ۱ یا ۲ غده پاراتیروئید یا بیشتر	ندول نرم قهوه‌ای با حدود مشخص و کپسول دار، محدود به یک غده (منفرد)، ۵-۰/۵ گرم	میکروسکوپی
عمدتاً هیپرپلازی chief cell به صورت منتشر یا مولتی ندولار دیده می‌شود و کمتر سلول‌ها حاوی سیتوپلاسم شفاف فراوان هستند (به نام - water clear cell hyperplasia). عدم مشاهده چربی استروما	عمدتاً شامل Chief cell که کمی بزرگتر از طبیعی و با تفاوت شکل هسته‌ای سلول‌ها بوده، تعداد کمی سلول اکسی‌فیل، عدم مشاهده چربی در استروما، حاشیه‌ای از بافت پاراتیروئید طبیعی فشرده در اطراف آدنوم دیدن هسته پلئومورفیک و بد شکل (آنبی اندوکراین) نشانه بدخیمی نیست، میتوز نادر است.	میکروسکوپی



- گلوومرولواسکلروز (دولار یا ضایعه kimmelsteil-Wilson: به صورت رسوب توبی شکل لایه لایه در محیط گلوومرول ها که PAS مثبت بوده و حاوی سلول های مزانژیال به دام افتاده است.

نکته: این ضایعه پاتوگنومونیک (تشخیصی) دیابت است.

۲ ضایعات عروق بزرگ کلیه (آترواسکلروز و به خصوص آرتیروواسکلروز) به عنوان بخشی از عوارض ماکروواسکلوز (۳) پیلونفریت: نسبت به افراد غیردیابتی شایعتر و شدیدتر

نکته: یک نوع خاصی پیلونفریت حاد به نام پاپیلیت نکروزان (نکروز پاپیلای کلیه) در دیابتی ها شایعتر است.

♦ عوارض چشمی دیابت:

شامل رتینوپاتی، کاتاراکت (آب مروارید) و گلوکوم رتینوپاتی دیابتی: شایعترین شکل، توسط اکثر چشم پزشکان برای دیابت تشخیصی در نظر گرفته می شود

ضایعات شبکیه شامل:

۱. رتینوپاتی غیرتکثیری: خونریزی داخل و جلوی شبکیه، آگزودای شبکیه، میکروآنوریسم، اتساع وریدها، ادم و مهمتر میکروآنژیوپاتی (ضخیم شدن غشای پایه مویرگ ها)

۲. رتینوپاتی تکثیری: ایجاد عروق جدید همراه با فیبروز در شبکیه که عامل عوارض جدی به خصوص نابینایی است. گاه خونریزی و پتره (زجاجیه) و دکلمان شبکیه

♦ نوروپاتی دیابتی:

درگیری اعصاب محیطی و مرکزی

نئوپلاسم های اندوکراین پانکراس (Pan NETs)

♦ انسولینوما:

شایعترین نئوپلاسم اندوکراین پانکراس است و ۹۰٪ آنها خوش خیمند. تریاد بالینی آن:

۱. حملات هیپوگلیسمی (قند خون کمتر از ۵۰mg/dL)
۲. حملات همراه با تظاهرات CNS (شامل گیجی، از دست رفتن هوشیاری)
۳. حملات بدنبال ناشتا ماندن یا ورزش که با خوردن غذا یا دریافت وریدی گلوکز فوراً اصلاح می شود.

عمدتاً در هر مکانی در داخل پانکراس یافت می شوند و منفرد هستند. در بررسی ماکروسکوپی: ندول کوچک (قطر کمتر از ۲cm) کپسول دار، رنگ پریده تا قرمز - قهوه ای دیده می شوند. و اغلب محدود به پانکراس است.

♦ بیماری عروق بزرگ دیابتی (ماکروواسکلوز):

۱ شاه علامت: تسریع آترواسکلروز (در آئورت و شریان های بزرگ و متوسط، شبیه افراد غیر دیابتی، به جز شدت بیشتر و شروع در سن کمتر)

عارضه: انفارکتوس میوکارد و گانگرن اندام تحتانی

۲ آرتیروواسکلروز هیالن: ضایعه ی عروقی همراه با هایپر تنشن، اختصاصی دیابت نیست، در افراد مسن و بدون دیابت و فشارخون هم دیده می شود، در مقایسه با غیردیابتی ها شدیدتر و شایعتر است.

مورفولوژی: افزایش ضخامت آمورف (بی شکل) و هیالن دیواره ی آرتیروها که موجب تنگی مجاری عروق می شود (رنگ آمیزی PAS بهتر دیده می شود)

♦ میکروآنژیوپاتی دیابتی:

ثابت ترین ویژگی مورفولوژی در دیابت افزایش ضخامت منتشر غشای پایه است که عمدتاً در مویرگ ها (پوست، عضله اسکلتی، شبکیه، گلوومرول کلیه) یا غشای پایه غیرعروقی (توبول های کلیه، کپسول بومن، اعصاب محیطی) رخ می دهد.

مورفولوژی در میکروسکوپ نوری و الکترونی: غشای پایه (که اندوتلیال عروق یا اپیتلیوم پوشانده را از بافت اطراف جدا میکند) به شدت ضخیم شده که ناشی از لایه های متحدالمرکز ماده هیالن عمدتاً از کلاژن تیپ ۴ است (در رنگ آمیزی PAS مشخص است)

نکته: میکروآنژیوپاتی زمینه ساز نفروپاتی دیابتی، رتینوپاتی و برخی نوروپاتی هاست.

♦ نفروپاتی دیابتی:

۱ ضایعات گلومرولی به صورت زیر:

- افزایش ضخامت غشای پایه مویرگ ها: اولین تغییرات (در میکروسکوپ الکترونی در چند سال اول دیابت بدون تغییر در عملکرد کلیه، قابل مشاهده است)

- اسکلروز منتشر مزانژیال: افزایش ماتریکس مزانژیال + تکثیر سلول های مزانژیال + افزایش ضخامت غشای پایه (در موارد شدید عامل سندرم نفروتیک است)

نکته: اختصاصی دیابت نیست و همراه با افزایش سن و هایپر تنشن هم دیده می شود.

در بررسی میکروسکوپی: تومورهای خوش خیم شبیه جزایر غول آسا (giant islet) بنظر می‌رسند که متشکل از طناب‌های منظم از سلول‌های یکدست می‌باشند که وضعیت قرارگیری آنها نسبت به عروق حفظ شده است. در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، انسولین در سلول‌های تومورال مشخص می‌شود. بدخیمی بر اساس تهاجم موضعی یا متاستاز است.

کنکته: رسوب آمیلوئید از مشخصه‌ی بسیاری از انسولینوماهاست.

♦ گاسترینوما (Zollinger and Ellison syndrome)

آنها علاوه بر پانکراس، در بافت نرم اطراف پانکراس و دئودنوم (مثلث گاسترینوما) دیده می‌شوند. گاسترین منجر به افزایش ترشح اسید معده و زخم پپتیک متعدد و مقاوم به درمان در معده و دئودنوم و حتی ژژنوم می‌شود. ۵۰٪ بیماران مبتلا به اسهال می‌باشند که ممکن است اولین علامت مراجعه آنها به پزشک باشد.

بیش از ۵۰٪ گاسترینوماها در هنگام تشخیص **تهاجم موضعی یا متاستاز** داده‌اند.

۲۵٪ گاسترینوماها در همراهی با سندرم MEN-1 دیده می‌شود که اغلب چند کانونی هستند در حالیکه گاسترینوما ی اسپورادیک معمولا منفرد است.

در بررسی میکروسکوپی: مشابه انسولینوما است، بندرت آناپلازی شدید دیده می‌شود.

آدرنال

♦ سندرم کوشینگ (هیپرکورتیزولیسم)

شایعترین علت آن تجویز گلوکوکورتیکوئید **اگزوزن** (ایاتروژنیک) است. همچنین شایعترین علت **اندوزن** آن، میکروآدنوم هیپوفیزی مولد ACTH (بیماری کوشینگ) است. سایر علل درون‌زاد: ترشح ACTH نابجا توسط نئوپلاسم غیرهیپوفیز-بیماری اولیه کورتکس آدرنال (آدنوم - کارسینوم - هایپرپلازی)

در نمای میکروسکوپی در سندرم کوشینگ، صرفنظر از علت، هیپوفیز تغییراتی نشان می‌دهد که شایعترین آن تغییر **هیالین - کروک** (crooke hyaline change) ناشی از سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد. در این حالت نمای گرانولر بازوفیلی سیتوپلاسم سلول‌های مولد ACTH کاهش یافته و تجمع رشته‌های حد واسط کراتین به‌صورت ماده بازوفیل کمرنگ و یکنواخت دیده می‌شود.

♦ سندرم کوشینگ ایاتروژنیک:

دریافت گلوکوکورتیکوئید سبب مهار ACTH و بدنبال آن آتروفی دوطرفه کورتکس در ناحیه فاسیکولاتا و رتیکولاریس رخ می‌دهد. ناحیه گلوومرولوزا طبیعی است زیرا مستقل از ACTH عمل می‌کند.

♦ سندرم کوشینگ وابسته به ACTH (بیماری

کوشینگ هیپوفیزی یا ترشح نابجا توسط نئوپلاسم‌های دیگر (شایعترین آن small cell ریه):

♦ مورفولوژی به صورت هایپرپلازی منتشر:

هر دو غده آدرنال به صورت خفیف تا واضح بزرگ شده (وزن >30gr) کورتکس آدرنال به طور منتشر ضخیم و به درجاتی ندولار می‌شود. رنگ زرد غدد ناشی از وجود سلول‌های غنی از چربی است. (به صورت سلول‌های واکوئل دار)

♦ آدنوم آدرنوکورتیکال:

از تومورهای خوش خیم اولیه کورتکس آدرنال هستند.

در بررسی ماکروسکوپی: توده زرد رنگ با کپسول نازک یا کامل و وزن کمتر از ۳۰gr مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: مورفولوژی مشابه سلول‌های

ناحیه فاسیکولاتا است. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

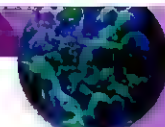
♦ کارسینوم آدرنوکورتیکال:

بزرگتر از آدنوم بوده و فاقد کپسول و دارای وزن بیش از ۲۰۰-۳۰۰gr هستند و همه خصوصیات آناپلاستیک بدخیمی را دارند. کورتکس آدرنال طرف مقابل، به علت مهار ترشح ACTH توسط تومور، آتروفی می‌شود.

♦ هایپرپلازی اولیه کورتکس آدرنال: جایگزین شدن کامل

قشر آدرنال توسط میکرونندول (1-3mm) یا ماکرونندول (3mm-3cm).

میکرونندول‌ها حاوی پیگمان تیره لیپوفوشین می‌باشند.



هایپرآلدوسترونیسم

(۱) اولیه:

• **آدنوم مترشح‌دهنده آلدوسترون (conn syndrome):** عامل ۳۵٪ موارد هایپرآلدوسترونیسم اولیه است که به آن سندرم کان (conn) می‌گویند. عمدتاً در سنین میانساله دیده می‌شود و در زنان شایع‌تر است. **در بررسی ماکروسکوپی:** آدنوم‌ها اغلب منفرد، کوچک و کپسول‌دار و با حدود مشخص هستند. و سطح پرش زرد رنگ است. برخلاف آدنوم کورتیکال همراه با سندرم کوشینگ، آدنوم‌های همراه با هایپرآلدوسترونیسم سبب مهار ترشح ACTH نمی‌شوند. بنابراین در کورتکس همان طرف و طرف مقابل آتروفی دیده نمی‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های کورتیکال انباشته از چربی دیده می‌شوند که بیشتر شبیه سلول‌های فاسیکولاتا هستند تا سلول‌های گلوکوکورتیکال (مولد طبیعی آلدوسترون) سلول‌ها عمدتاً یک شکل و هم اندازه هستند و گاه پلئومورفیسم هسته‌ای یا سلولی مختصر دیده می‌شود. از مشخصه **conn syndrome** وجود انکالوزیون‌های سیتوپلاسمی انوزینوفیلی و لایه لایه است که **اجسام اسپیرنولاکتون (spironolactone bodies)** نامیده می‌شوند که عمدتاً بعد از درمان با داروی ضد فشار خون اسپیرنولاکتون (که درمان انتخابی هایپرآلدوسترونیسم اولیه است) ایجاد می‌شوند.

• **هایپرآلدوسترونیسم ایدیوپاتیک دو طرفه:** شایع‌ترین علت هایپرآلدوسترونیسم اولیه است (۶۰٪) و مشخصه آن هایپرپلازی ندولار دو طرفه آدرنال می‌باشد.

(۲) ثانویه:

ناشی از افزایش رنین و فعال شدن سیستم رنین، آنژیوتانسین

نئوپلاسم‌های قشر آدرنال

(۱) **آدنوم کورتکس آدرنال:** تومور کوچک (1-2cm)، کپسول‌دار، رنگ زرد تا زرد قهوه‌ای (به علت لیپید) میکروسکوپی: شبیه سلول‌های طبیعی قشر آدرنال **نکته:** شبیه دیگر نئوپلاسم‌های اندوکراین پلئومورفیسم سلولی و هسته‌ای دیده می‌شود که معیار بدخیمی نمی‌باشد.

(۲) **کارسینوم کورتکس آدرنال:** نادرند و در هر سنی از جمله کودکی دیده می‌شوند. دو علت ارثی آن عبارتند از:

۱. Li - Fraumeni Syndrome

۲. Beck with - wiedemann syndrome

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات بزرگ و مهاجم بوده و حدود نامشخص و رنگ‌های متنوع دارند. کانون‌های **نکروز، فونریزی و تغییرات کیستیک** نیز دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های خوب تمایز یافته تا پلئومورفیک و عجیب ممکن است دیده شوند که افتراق آنها از آدنوم و یا کارسینوم متاستاتیک تمایز نیافته را دشوار می‌کند.

آنها تمایل زیادی برای تهاجم به ورید آدرنال، ورید اجوف و لنفاتیک‌ها دارند.

نکته: کارسینوم‌های متاستاتیک به قشر آدرنال بسیار شایع‌تر از کارسینوم اولیه می‌باشند.

سندرم‌های آدرنوزینال

◆ هایپرپلازی مادرزادی آدرنال:

مشخصه آن نقص ارثی در تولید استروئیدها، بخصوص کورتیزول است. توارث اتوزوم مغلوب دارد و شایع‌ترین نقص آنزیمی آن کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز ناشی از جهش در ژن CYP21B است کاهش تولید کورتیزول منجر به افزایش ترشح ACTH و در نتیجه هایپرپلازی آدرنال، افزایش تولید آندروژن‌ها و استروئیدهای پیش‌ساز کورتیزول می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی: در همه موارد هایپرپلازی دوطرفه ناشی از افزایش ACTH دیده می‌شود و گاه وزن این غدد به ۱۵-۱۰ برابر می‌رسد. کورتکس آدرنال ضخیم و ندولار بوده و قهوه‌ای رنگ می‌باشد که علت آن **تغلیه لیپید** است.

در بررسی میکروسکوپی: در کورتکس، سلول‌های مترآم، آنوزینوفیلیک، تهی از لیپید، مخلوط با سلول‌های شفاف حاوی چربی دیده می‌شوند.

مدولای آدرنال

فتوکروموسیتوما

شایعترین و اصلیترین نئوپلاسم مدولای آدرنال فتوکروموسیتوما است. اهمیت آنها به علت ایجاد نوعی هیپرانتسیون است که با جراحی بهبود می‌یابد. آنها معمولاً با قانون (rule of 10) تفسیر می‌شوند:

- ✓ ۱۰٪ بدخیم
- ✓ ۱۰٪ دوطرفه (در موارد سندرم‌های فامیلیال تا ۵۰٪ دوطرفه می‌باشند)
- ✓ ۱۰٪ اکستراآدرنال: (مثلاً در جسم کاروتید، اجسام زوکر - کندل که در این حالت به آنها پاراگانگلیوم گفته می‌شود).
- ✓ ۱۰٪ همراهی با سندرم‌های فامیلیال: مثل MEN-2A و MEN-2B، نوروفیروماتوز، بیماری فون هیل لینداو، سندرم استورج - وبر.
- ✓ ۱۰٪ فاقد هایپرنتشن

نکته: بافت تازه تومور در مجاورت دی کرومات پتاسیم (نگ قهوه‌ای - سیاه می‌گیرد که واکنش کرومافین می‌گویند سلول‌های مترشح آلدوسترون را سلول‌های کرومافین می‌گویند).

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌های کرومافین چند ضلعی تا دوکی شکل و سلول‌های حمایت‌کننده آنها (Sustentacular cell) به صورت آشیانه‌هایی دیده می‌شوند که توسط شبکه عروقی غنی احاطه شده‌اند که به این آشیانه‌ها Zell ballen گفته می‌شود. سلول‌های تومورال سیتوپلاسم فراوان گرانولار (حاوی کاتکول آمین) دارند که در رنگ‌آمیزی نقره مشخص‌تر می‌شود. هسته سلول‌ها بسیار پلئومورفیک هستند.

نکته مهم: اینکه مشاهده پلئومورفیسم هسته‌ای، تهاجم عروقی و تهاجم به کپسول هیچکدام معیار بدخیمی نبوده و در برخی از ضایعات خوش‌خیم نیز دیده می‌شود. تشخیص بدخیمی منحصراً با متاستاز به غدد لنفاوی منطقه‌ای یا مناطق دوردست (کبد، ریه و استخوان و...) مطرح می‌شود.

نوروبلاستوم

شایع‌ترین تومور توپر (solid) اکستراکرنیال کودکان است. شایعترین سن آنها ۵ سال اول زندگی و شایع‌ترین مکان آنها در شکم، عمدتاً در مدولای آدرنال یا گانگلیون سمپاتیک رتروپریتون است. اما ممکن است در هر جایی دیده شوند.

MEN

(Multiple Endocrine neoplasia syndrome)

گروهی از بیماری‌های ارثی شامل ضایعات تکثیری (هیپرپلازی، آدنوم، کارسینوم) در ارگان‌های اندوکرین می‌باشند. خصوصیات آنها عبارتند از:

۱. در سنین پایین‌تری از انواع اسپورادیک رخ می‌دهند.
۲. در ارگان‌های اندوکرین متعدد همزمان و غیرهمزمان دیده می‌شوند.
۳. حتی در یک عضو، چند کانونی هستند.
۴. عمدتاً هیپرپلازی بدون علامت زودتر رخ می‌دهد.
۵. مهاجم‌ترند و احتمال عود بیشتر است.

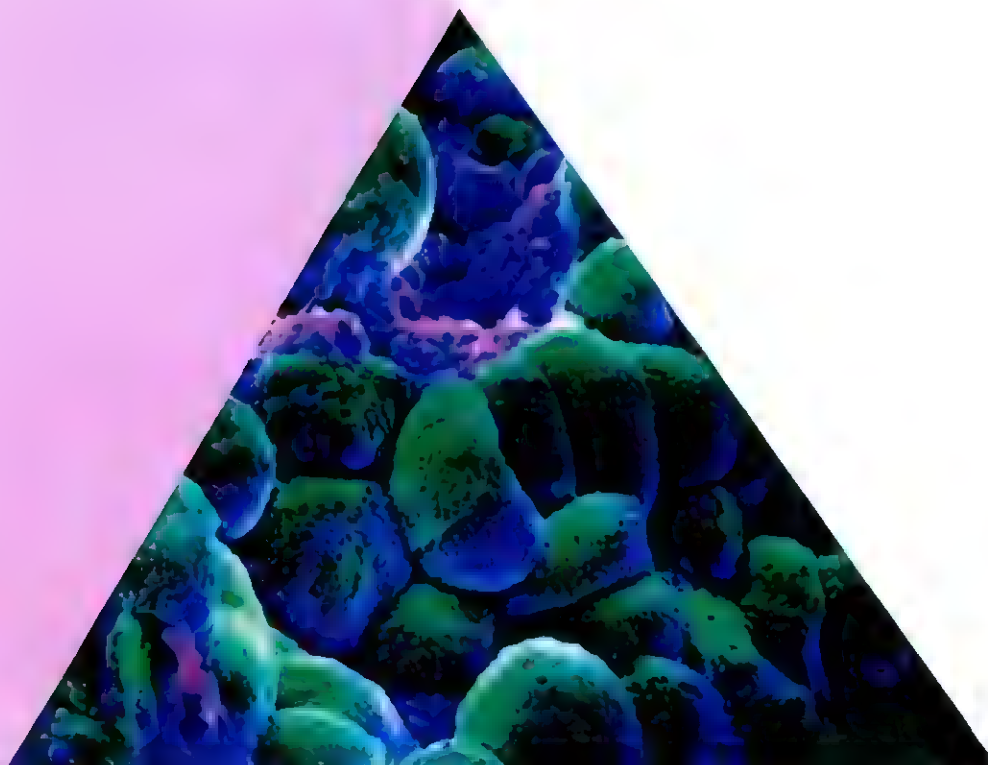
انواع MEN:

- PPP: I (پاراتیروئید (هایپرپلازی یا آدنوم)، هیپوفیز (آدنوم)، پانکراس (کاسترینوما یا انسولینوما))
- IIa: کارسینوم مدولاری تیروئید، هیپرپلازی یا آدنوم پاراتیروئید، فتوکروموسیتوم آدرنال (اختصار: TAP (تیروئید، آدرنال، پاراتیروئید))
- III یا IIb: کارسینوم مدولاری تیروئید، فتوکروموسیتوم و نوروم مخاطی، تیپ مارقانوئید. (TA: تیروئید، آدرنال)

دستگاه گوارش

و حفره دهان

فصل هشتم



دستگاه گوارش و حفره دهان

عفونت هرپس

عمدتاً HSV-1، عامل استوماتیت هرپسی، کراتوکونژنکتیویت و ازوفازیت و HSV-2 عامل هرپس تناسلی (اورترا و آنورکتال) می باشد.

در بررسی بافت شناسی، وزیکول ها به صورت کانون های اینترا اپی تلیالی، ادم بین سلولی و درون سلولی مشخص می شوند. سلول های آلوده، انکلوژیون های ویروسی اسیدوفیل داخل هسته ای (**امسام گودی تیپ A**) را نشان می دهند که گاه چند سلول درهم ادغام شده و پلی (کایون **چند هسته ای** ایجاد می کنند.

با تست Tzanck، می توان در گستره های مایع تاولی به جستجوی سلول های حاوی انکلوژیون پرداخت.

لوکوپلاکی

لکه یا پلاک سفید رنگ مخاطی با حدود مشخص است که به علت افزایش ضخامت اپیتلیوم یا هیپرکراتوز ایجاد می شود. براساس تعریف WHO، این پلاک تراشیده نمی شود و برای ضایعات سفید رنگ دیگر مثل کاندیدیاز یا لیکن پلان استفاده نمی شود و فقدان هر گونه عامل شناخته شده است.

۵ تا ۲۵ درصد از موارد لوکوپلاکی دارای دیسپلازی هستند و ممکن است به سمت SCC بروند. **بنابراین باید تمام لوکوپلاکی ها**

پیش بدفیم در نظر گرفته شده و بیوپسی انجام شود.

مبحث لوکوپلاکی مویی از رابینز ۲۰۱۸ حذف شده است.

♦ اریتروپلاکی

ضایعاتی با حدود نامشخص، قرمز رنگ با سطح گرانولار (مخملی) که مسطح یا برجسته بوده و همواره دیسپلازی شدید اپی تلیومی را نشان می دهند.

اریتروپلاکی با خطر بیشتری برای تبدیل شدن به بدخیمی همراه است (نسبت به لوکوپلاکی) (بیش از ۵۰٪ بدخیم می شوند) شایع ترین عامل خطر برای لوکوپلاکی و اریتروپلاکی، مصرف تنباکو است.

بررسی مورفولوژی اریتروپلاکی و لوکوپلاکی: هایپرکراتوز، اپیتلیوم مخاطی ضخیم (اکانتوز)، به صورت منظم تا دیسپلازی واضح (پلئومورفیسم هسته ای و سلولی و فقدان بلوغ طبیعی)، گاه ادغام با کارسینوم درجا شدیدترین تغییرات دیسپلازی در اریتروپلاکی دیده می شود. در موارد افزایش دیسپلازی، ارتشاح التهابی شامل لنفوسیت و ماکروفاژ در زیر ضایعه وجود دارد.

کارسینوم سفکشی (SCC) حفره دهان

شایع ترین بدخیمی حفره دهانی بوده و عمدتاً در افراد مسن دیده می شود.

- اغلب با بقای طولانی کمتر همراه است (به دلیل تشخیص در مراحل پیشرفته تر)
- تومورهای اولیه متعدد (همزمان یا غیرهمزمان) شایع هستند (Field Cancerization)
- **پاتوژنز:** دو گروه:

۱. مواجهه با کارسینوژن (الکل و تنباکو به خصوص جویدنی) -

موجب جهش P53 و RAS

۲. مرتبط با HPV پرخطر (عمدتاً HPV16): اغلب درگیری لوزه یا قاعده زبان، جهش مولکولار کمتر، اغلب با بیان بیش از حد P16

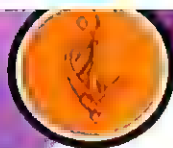
نکته: تومورهای مرتبط با HPV پروگنوز **بهتری** نسبت به تومورهای HPV منفی دارند.

در بررسی ماکروسکوپی: ضایعات اولیه شبیه لوکوپلاکی (پلاک برجسته، سفت و مرورید مانند یا افزایش ضخامت مخاطی خشن و نامنظم) بوده و سپس به صورت ضایعه بزرگ زخمی و برجسته با حدود سفت و نامنظم دیده می شود.

شایع ترین محل ها: سطح و نترال زبان، لب تحتانی، کام نرم و لثه.

در بررسی میکروسکوپی: SCC با تمایز متوسط تا خوب (از نئوپلاسم های کراتینیزه خوب تمایز یافته) تا اشکال آناپلاستیک و گاه سارکوماتوئید دیده می شود.

شایع ترین محل متاستاز گره های لنفاوی گردنی است.



نکته: میان تومورهای که غالباً اپی تلیال یا غالباً مزانشیمی باشند، تفاوتی در رفتار بیولوژیک وجود ندارد.

♦ تومور وارتین = سیستادنولنفوم

(پاپیلری سیستادنوما لنفوماتوزوم):

فقط در غده پاروتید دیده می شود. در ۵۰٪ موارد سابقه رادیوتراپی در بیمار وجود دارد.

در بررسی ماکروسکوپی، توده ای گرد تا بیضی کوچک و کپسول دار دارای شکاف ها یا کیست هایی در زمینه دیده می شود.

در بررسی میکروسکوپی: سلول های اپی تلیالی دو لایه مفروش کننده شکاف ها و کیست ها بوده و در استرومای زیر آن تجمعات لنفوئید با تشکیل مرکز زایگر دیده می شود.

مبحث تومور وارتین در رایزنز ۲۰۱۸ حذف شده است جهت اهمیت مطالب در سال های گذشته در کتاب حفظ شده است.

♦ کارسینوم موکوپیدر موئید:

شایع ترین تومور بدخیم اولیه غده بزاقی است و عمدتاً پاروتید را درگیر می کند. در سایر غدد به ویژه غدد بزاقی فرعی هم شایع است. مورفولوژی: ترکیب سلول های سنگفرشی، مترشح موکوس و سلول های بینابینی به صورت طناب، صفحات یا کیست است. تومور با حدود مشخص اما فاقد کپسول است.

اختلالات مری

ازوفازیت

(۱) ازوفازیت عفونی: باکتری، قارچ و ویروس

- قارچی: شایع ترین آن کاندیدا است

مورفولوژی: غشای کاذب سفید- خاکستری متشکل از هایفای قارچی متراکم در هم بافته شده و سلول های التهابی که مخاط مری را می پوشاند

- ویروسی: نمای اندوسکوپی مشخص CMV: ضایعه زخمی Punched out، میکروسکوپی: سلول های بزرگ با انکلیوزیون هسته ای و سیتوپلاسمی در اپی تلیوم، اندوتلیوم مویرگ و سلول های استروما.

نکته: درجه ای تمایز که با درجه ای نسبی کراتینیزاسیون تعیین می شود الزام با رفتار بیولوژیک مرتبط نمی باشد.

بیماری های غدد بزاقی

تومور های غده بزاقی

شایع ترین محل درگیری، غده پاروتید (65 تا 80% تومورها) و سپس تحت فکی و زیر زبانی و غدد بزاقی فرعی است. ۱۵ تا ۳۰ درصد تومور های پاروتید بدخیم هستند، در حالی که ۷۰ تا ۹۰٪ تومور های ساب لینگوال، بدخیم هستند. بدخیم بودن تومور غده بزاقی با اندازه غدد نسبت معکوس دارد.

♦ آدنوم پلئومورفیک: (Benign mixed tumor)

شایع ترین تومور خوش خیم غده بزاقی است. تومور شامل ضایعه ای کپسول دار با حدود مشخص و رشد آهسته بدون درد و متحرک است که در غده پاروتید شایع بوده، موجب تورم بدون درد در زاویه فکی می شود. توموری خوش خیم به صورت مخلوطی از عناصر با تمایز اپی تلیالی و مزانشیمی است.

کارسینومی که از آدنوم پلئومورفیک ایجاد می شود به نام

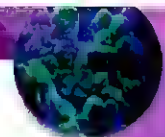
Carcinoma ex mixed tumor malignant یا pleomorphic adenoma به شکل آدنوکارسینوم یا کارسینوم تمایز یافته است و از مهاجم ترین نئوپلاسم های بدخیم محسوب می شود.

ماکروسکوپی: توده گرد با حدود کاملاً مشخص، اغلب کپسول دار، سطح برش سفید- خاکستری حاوی مناطق شفاف آبی کمرنگ (میگزوئید و کندروئید) می باشد.

بررسی میکروسکوپی: مشخصه آدنوم

پلئومورفیک، هتروژن بودن آن است، تومور از دو جز تشکیل شده است:

۱. جزء اپی تلیالی، متشکل از سلول های داکتال (مجریایی) یا میوایی تلیال مکعبی تا دوکی می باشد که تشکیل آسینی، توبول، ترابیکولا و صفحه (sheet) می دهد.
۲. جزء مزانشیمی یا جزء استرومایی که معمولاً بافت میگزوئید سست، حاوی جزایر کندروئید و ندرتا استخوانی می باشد.



در بررسی بافت شناسی ازوفازیت ناشی از ریفلاکس (GERD)، سه خصوصیت دیده می‌شود (مهم).

۱. ارتشاح انوزینوفیل در مخاط با یا بدون نوتروفیل (نوتروفیل نشانه‌ی آسیب شدیدتر است)
۲. هیپرپلازی لایه بازال (بیش از ۲۰٪ ضخامت پوشش سطحی اپی‌تلیال)
۳. طول شدن پایپلاهای لامیناپروپریا

عوارض مهم: ایجاد مری بارت که پیش‌ساز آدنوکارسینوم مری است.

نمای آندوسکوپی: پرخونی یا قرمزی مخاط

نکته: شدت علائم با درجه‌ی آسیب بافتی ارتباط ندارد.

مری بارت

جایگزینی مخاط طبیعی سنگفرشی دیستال مری با اپی‌تلیوم استوانه‌ای متاپلاستیک روده‌ای حاوی سلول گابلت (متاپلازی روده‌ای) می‌باشد. در بررسی آندوسکوپی: مری بارت به صورت زبانه‌ها یا لکه‌های قرمز مخملی در بین مخاط سنگفرشی صاف و رنگ‌پریده مری و مخاط برجسته و قهوه‌ای معده دیده می‌شود. **لازمه‌ی تشخیص بارت:** نمای آندوسکوپی + اثبات بافت شناسی

خصوصیت مری بارت و مشخصه‌ی متاپلازی روده‌ای مشاهده سلول‌های گابلت است که جایگزین بافت سنگفرشی می‌شوند و به صورت سلول‌های حاوی واکوئل واضح موسینی در سیتوپلاسم دیده می‌شوند. بیشترین اهمیت بالینی مری بارت، خطر ایجاد آدنوکارسینوم مری است (مری بارت < دیسپلازی < آدنوکارسینوم) دیسپلازی مری یک ضایعه پیش‌تهاجمی که در حدود ۱٪ افراد دارای مری بارت رخ می‌دهد و خطر آدنوکارسینوم مری افزایش می‌یابد.

مری SCC

ریسک فاکتورهای SCC: تنباکو- الکل-فسفر- مواد سوزاننده- آشالازی- سندرم پلامر ویلسون- نوشیدنی داغ- رادیاسیون قبلی. برخلاف آدنوکارسینوم‌ها که معمولاً در دیستال مری ایجاد می‌شوند، ۵۰٪ از موارد SCC در یک سوم میانی مری روی می‌دهند. شروع SCC به صورت دیسپلازی سنگفرشی insitu است. تومورهای علامت‌دار در زمان تشخیص به دیواره مری تهاجم کرده‌اند. ندول‌های توموری داخل جداری به دلیل شبکه لنفاوی زیر مخاطی غنی رخ می‌دهند.

در بررسی میکروسکوپی: خصوصیات SCC مشابه دیگر ارگان‌ها را دارد (اکثراً با تمایز خوب تا متوسط)

◆ آدنوکارسینوم مری

معمولاً پیش‌ساز آن مری بارت و GERD طول کشیده است و شدت دیسپلازی مهمترین معیار پیشرفت به سمت بدخیمی است. بنابراین احتمال بدخیمی در دیسپلازی شدید (با گرید بالا) بیش از دیسپلازی خفیف است. طبق بررسی‌های مولکولار: پیشرفت مری بارت به آدنوکارسینوم طی دوره‌ی طولانی از طریق تغییرات اکتسابی گام به گام ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی روی می‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپی: در ضایعه زودرس لکه‌ی صاف یا برجسته‌ی مخاطی و در ضایعات مزمن‌تر توده‌ی بزرگ آگزوفیتیک، زخمی و تهاجمی مشاهده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: معمولاً مری بارت (متاپلازی روده‌ای) در مجاورت تومور دیده می‌شود. ساختمان‌های غددی مفروش از اپی‌تلیوم موسینوس (مترشح موسین) دیده می‌شود.

اختلالات معده

گاستریت حاد و گاستروپاتی

گاستریت در نتیجه وقوع آسیب مخاطی رخ می‌دهد. اگر ارتشاح نوتروفیل وجود داشته باشد به آن گاستریت ماد گفته می‌شود. زمانی که آسیب سلولی و دژنراسیون وجود داشته اما سلول‌های التهابی اندک یا غایب باشند، گاستروپاتی گفته می‌شود.

مهمترین علل آن عبارتست از:

1. NSAIDS
2. آسیب به مخاط معده در بیماران اورمیک
3. آلودگی به H. Pylori
4. کاهش ترشح موسین و بی‌کربنات
5. هیپوکسمی و کاهش انتقال اکسیژن
6. خوردن مواد شیمیایی (اسید یا باز)، الکل، صفرا
7. کموتراپی

در بافت‌شناسی، در موارد ففیف ادم و احتقان عروقی و پوشش سطحی سالم اما هاپیرپلازی فوئولار دیده می‌شود. در موارد شدید به طور همزمان خوردگی (erosion) و خونریزی مخاطی نیز دیده می‌شود. حضور نوتروفیل غیرطبیعی است و نشانه‌ی گاستریت یا التهاب فعال است.

- حضور همزمان خونریزی و erosion: گاستریت اروزو خونریزی دهنده گفته می‌شود.

بیماری مخاطی مرتبط با استرس (زخم‌های استرسی)

شامل:

- Stress ulcer: در بیماران بسیار بدحال، شوک، سپسیس، ترومای شدید
- Curling ulcer: سوختگی یا ترومای شدید
- Cushing ulcer: بیماری داخل جمجمه‌ای
- علت: ایسکمی موضعی و کاهش خونرسانی و افزایش ترشح اسید

مورفولوژی: اروزیون سطحی و کم عمق تا زخم‌های عمیق. تفاوت زخم‌های استرسی با زخم پپتیک: گرد، حدود مشخص، کمتر از 1cm، قاعده سیاه-قهوه‌ای، اغلب در هر جای معده و متعدد، مخاط مجاور طبیعی، فقدان اسکار و ضخیم‌شدگی عروق خونی که در زخم پپتیک مزمن رخ می‌دهد.

گاستریت مزمن

التهاب مزمن مخاط است که نهایتاً منجر به آتروفی مخاط و متاپلازی اپی‌تلیوم فواید شد.

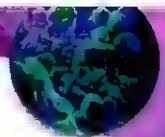
1) گاستریت ناشی از عفونت H. پیلوری:

- مهمترین عامل اتیولوژیک گاستریت مزمن عفونت مزمن با هلیکوباکتریلوری است که به دو صورت گاستریت ایجاد می‌کند:
- اغلب گاستریت آنتروم: همراه با افزایش ترشح اسید (هایپرکلریدی) و بیماری زخم پپتیک در معده یا دئودنوم
- پیشرفت عفونت و درگیری فوئلدوس و بادی: کاهش ترشح اسید، هاپیرگاسترینی، خطر متاپلازی روده‌ای و آدنوکارسینوم روده

مورفولوژی:

- ارگانیزم در داخل موکوس سطحی روی سلول‌های پوششی سطحی و گردن غدد
- ارتشاح التهابی شامل نوتروفیل، پلاسماسل، لنفوسیت و ماکروفاژ در لامینا پروپریای سطحی
- تجمعات لنفوییدی با مراکز زایگر (مرتبط با MALT و خطر لنفوم)
- متاپلازی روده‌ای (حضور سلول‌های گابلت و سلول‌های استوانه‌ای جذبی) که خطر آدنوکارسینوم معده را افزایش می‌دهد.

- نکته:** هلیکوباکتر با القاء تکثیر بافت لنفویید در مخاط می‌تواند به عنوان پیش‌ساز لنفوم MALT معده باشد.
- در گاستریت مزمن هاپیرکلریدی (و نه آکلریدی) وجود دارد و سطح گاسترین معمولاً طبیعی یا کمی افزایش یافته است.
- نکته:** H. pylori در مناطق متاپلازی روده‌ای، مخاط تنه معده مترشح اسید و پوشش دئودنوم یافت نمی‌شود، بنابراین بیوپسی آنتروم ترجیح داده می‌شود (تمایل به اپیتلیوم فوئولار)



۲) گاستریت اتوایمیونی

برخلاف H.Pylori معمولا آنتر درگیر نمی‌شود و منجر به القای

هیپرگاسترینمی می‌شود. **مشخصه** آن عبارت است از:

۱. کاهش سطح سرمی بیسینوژن I
 ۲. کمبود ویتامین B12 منجر به آنمی پرنیشیوز و علائم عصبی می‌شود (آنمی مگالوبلاستیک)
 ۳. نقص در ترشح اسید معده (اکریدی)
 ۴. هیپرپلازی سلول‌های اندوکرین در ناحیه آنتر (سلول‌های G تولید کننده گاسترین)
 ۵. آنتی بادی علیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی در ترشحات معده و در سرم
- پاتوژنز:** فقدان سلول‌های پاریتال با واسطه ایمنی منجر به کاهش تولید اسید و فاکتور داخلی می‌شود.

◆ نمای بافت شناسی:

۱. آتروفی منتشر (نازک شدن مخاط) مخاط اکسینتیک (تولیدکننده اسید) در **تله و فوندوس** و از بین رفتن چین‌های مخاطی
 ۲. ارتشاح لنفوسیت، ماکروفاژ و پلاسماسل (نوتروفیل برجسته نیست)
 ۳. واکنش التهابی **عمقی** (برخلاف گاستریت H.pylori)
 - در لامیناپروپریا
 ۴. از بین رفتن سلول‌های اصلی و پاریتال
 ۵. **متاپلازی روده‌ای**
- نکته:** آسیب آتروم و کاردیا وجود نداشته یا خفیف است.

۲. NSAID: عامل اصلی PU در افرادی که عقونیت هلیکوباکتریلوری ندارند می‌باشد.

سندرم زولینگرالیسون (گاسترینوما): زخم‌های متعدد در معده دئودنوم و حتی ژژنوم، به دلیل ترشح فراوان گاسترین از تومور.

عوامل همراه در ایجاد زخم:

- ✓ سیگار (با ایجاد ایسکمی در مخاط)
- ✓ کورتیکواستروئید با دوز بالا
- ✓ احتمالا تیپ شخصیتی و استرس روحی

پاتوژنز اصلی PUD: افزایش میزان اسید معده

مورفولوژی زخم پپتیک: پپتیک اولسر کلاسیک ضایعه‌ای Punched out با حدود واضح است و قاعده این زخم‌ها صاف و تمیز است. از بافت گرانولاسیون غنی از عروق تشکیل شده است.

زخم پپتیک پروگزیمال دئودنوم نسبت به معده ۴ برابر شایعتر است.

زخم‌های دئودنوم معمولا در دیواره **قدامی** دئودنوم و **نزدیک** دریچه پیلور بوده و زخم‌های معده معمولا در محل تلاقی آنتر و تنه معده قرار دارند.

در کل عوارض گاستریت مزمن:

- ۱- زخم پپتیک
 - ۲- آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای ← دیسپلازی ← آدنوکارسینوم
- دیسپلازی:** یک ضایعه in situ (قبل از مهاجم) به صورت تغییر شکل، اندازه و نظم اپی‌تلیوم دارای هسته‌های بزرگ، هایپرکروم و کروماتین خشن.

تومورهای معده

پولیپ معده

(۱) **پولیپ هیپرپلاستیک و التهابی:** ۸۵ - ۸۰٪ (شایعترین) پولیپ‌های معده را شامل می‌شود با گاستریت مزمن مرتبط بوده و احتمالا یک پاسخ ترمیمی و واکنش شدید به آسیب مزمن مخاطی است. ضایعات مفروش از اپی‌تلیوم هیپرپلاستیک و دارای استرومای ادماتوی ملتهب می‌باشند.

پولیپ‌های بزرگتر از 1.5cm با افزایش قطر دیسپلازی ضایعه insitu همراهی دارند.

بیماری زخم پپتیک (peptic ulcer)

ضایعه مزمن و راجعه اغلب در افراد مسن و در نتیجه‌ی گاستریت مزمن است. ۹۸٪ آنها در قسمت اول دئودنوم یا **آنتروم معده** وجود دارد.

◆ علل

در چه افرادی شایعتر است: در سیروز الکلی، COPD، هیپرپاراتیروئیدی و CRF (نارسایی مزمن کلیه).
علل اصلی:

۱. هلیکوباکتریلوری: **مهمترین** عامل PU می‌باشد که در ۹۰-۷۰٪ مبتلایان به زخم دئودنوم و ۷۰٪ بیماران مبتلا به زخم معده وجود دارد.



آدنوکارسینوم معده

عوامل فطر اصلی: عفونت H.pylori آتروفی مخاطی و متاپلازی روده‌ای، ویروس EBV (۱۰٪ موارد)

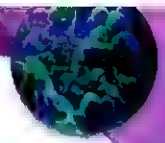
موتاسیون‌های ژنتیکی: جهش ژن CDH1 (کدکننده E-کاده‌رین) در کارسینوم نوع منتشر / جهش ژن APC در FAP (خطر آدنوکارسینوم نوع روده‌ای) / در انواع تک گیر روده‌ای: جهش بتاکاتنین، P53 و عدم تعادل میکروستلایت
دارای دو الگوی مورفولوژیک هستند: روده‌ای و منتشر (به جدول مراجعه شود)

نکته: عاملی که بیشترین تاثیر در پروگنوز را دارد، عمق تهاجم و گسترش به غدد لنفاوی و متاستاز دوردست در زمان تشخیص است.

۲) پولیپ‌های غدد فوندیک: در فوندوس و تنه رخ می‌دهد. ممکن است به صورت منفرد و یا متعدد در زمینه پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (FAP) رخ دهد. متشکل از غدد کیستیک و نامنظم دیلاته از نوع غدد **جسم معده** بوده که بوسیله سلول‌های اصلی (chief) و پرییتال پوشیده شده‌اند. مرتبط با مصرف PPIs می‌باشند و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهند.

آدنوم معده: ۱۰٪ پولیپ‌های معده را شامل می‌شود و در زمینه گاستریت مزمن به همراه آتروفی و متاپلازی روده‌ای ایجاد می‌شود. **فطر آدنوکارسینوم** با توجه به اندازه پولیپ ($<2\text{cm}$) افزایش می‌یابد. در بررسی مورفولوژی تمام آدنوم‌های گوارشی **دیسپلازی** دیده می‌شود (درجه بالا یا پایین). خطر بدخیمی در آدنوم‌های معده بیشتر از آدنوم‌های کولون است.

کارسینوم منتشر	کارسینوم روده‌ای	
<p>رشد ارتشاحی با ایجاد یک واکنش دسموپلاستیک که منجر به سفت شدن دیواره معده و صاف شدن منتشر چین‌ها می‌شود (شبه leather bottle). به این ظاهر لینیتیکس پلاستیکا گفته می‌شود.</p> <p>آدنوکارسینوم منتشر معده با کاهش بیان پروتئین E-Cadherin مرتبط است</p>	<p>اکزوفیتیک، بزرگ و حجیم تومور زخمی</p>	<p>نمای ماکروسکوپی</p>
<p>سلول‌های حاوی واکوئل‌های موسینی بزرگ در سیتوپلاسم که با به حاشیه راندن هسته منجر به signet ring cell می‌شود. سلول‌ها به صورت تک تک یا کلاستر کوچک به مخاط و جدار معده نفوذ می‌کنند (با طرح رشد ارتشاحی)</p>	<p>تشکیل ساختمان‌های غددی مشابه آدنوکارسینوم مری و کولون / سلول‌های بدخیم حاوی واکوئل‌های موسینی هستند. گاه موسین داخل لومن غدد</p>	<p>مشخصات میکروسکوپی</p>



نکته: در نوزادان پسر شایعتر بوده اما در جنس مونث شدیدتر است.
تظاهر: عدم دفع مکنونیوم بلافاصله بعد از تولد و در ادامه یبوست‌های انسدادی.

در بررسی میکروسکوپی: فقدان سلول‌های گانگلیونی در لایه عضلانی و زیر مخاط ناحیه درگیر دیده می‌شود که جهت تشخیص لازم است. قطعه مبتلا ظاهر طبیعی یا منقبض داشته و متسع نیست، بلکه قسمت فوقانی آن که عصب‌دهی طبیعی دارد اتساع می‌یابد. (اتساع قسمت پروگزیمال)

بیماری ایسکمیک روده

(آسیب روده در اثر کاهش خونرسانی عروقی)

- شامل:
۱. انفارکتوس مخاطی که از عضله مخاطی (موسکولاریس موکوزا) عبور نمی‌کند.
 ۲. انفارکتوس مورال (درگیری مخاط و زیر مخاط) و انفارکتوس ترانس مورال (تمام ۳ لایه جداری)
 - انفارکتوس مخاطی و مورال اغلب ثانویه به کاهش خونرسانی حاد یا مزمن
 - انفارکتوس ترانس مورال اغلب نتیجه‌ی انسداد حاد عروقی

علل مهم: آترواسکلروز، آنوریسم آئورت، شرایط انعقادپذیری بالا، مصرف OCP، آمبولی، نارسایی قلبی، شوک و ... عمدتاً افراد مسن با سابقه‌ی بیماری قلبی - عروقی

پاتوژنز: به دنبال ایسکمی:

۱. آسیب هایپوکسیک اولیه (آسیب خفیف‌تر)
 ۲. آسیب در نتیجه‌ی خونرسانی مجدد (شدیدتر)
- مناطق حساس‌تر به ایسکمی:** خم طحالی، کولون سیگموئید و رکتوم.

تومور استرومال گوارشی (GIST)

- شایعترین تومور مزانشیمی شکم است.
- بیش از ۵۰٪ موارد GIST در معده رخ می‌دهد (شایعترین محل گوارشی)

نمای بافت شناسی

۱. به صورت یک توده (زیر مخاطی) گوشتی یا حدود مشخص و منفرد
۲. حاوی سلول‌های دوکی کشیده نازک یا سلول‌های اپیتلوئید چاق هستند
۳. مهم‌ترین مارکر تشخیصی KIT (CD117) است. (بوسیله‌ی ایمنو هیستوشیمی)

منشأ GIST: سلول‌های بینابینی Kajal یا Pace maker

تغییر ژنتیکی (مهم):

۱. شایع‌ترین جهش تیروزین کیناز KIT (75-85%)
۲. جهش PDGFRA (٪ موارد بدون جهش KIT)
۳. جهش SDH (سوکسینات دهیدروژناز) در سایر موارد فاقد جهش‌های 1, 2

پروگنوز:

- GIST‌های معده نسبتاً کمتر مهاجم هستند (محل تومور اهمیت دارد)
- مهم‌ترین عامل خطر عود و متاستاز ← **سایز تومور و میتوز:** میتوز بالا و سایز > 10cm خطر بالاتر

روده کوچک و بزرگ

بیماری هیرشپرونک (مگاکولون مادرزادی)

نقص مادرزادی که به دنبال توقف مهاجرت سلول‌های مشتق از neural crest به سمت رکتوم ایجاد می‌شود. بنابراین یک قطعه آگانگلیونیک ایجاد می‌شود که فاقد شبکه زیر مخاط مایسنر و میانتریک اوریاخ است. (مشابه آسالاژی البته بدون وجود التهاب)
نام دیگر بیماری: مگاکولون مادرزادی آگانگلیونیک
عمدتاً رکتوم و سیگموئید آگانگلیونیک هستند. اما در ۲۰٪ موارد قطعه طولانی‌تر و ندرتاً تمام کولون مبتلا می‌شوند.
از نظر ژنتیکی در ۵۰٪ جهش در ژن RET (گیرنده تیروزین کینازی) وجود دارد.

♦ سالمونلا:

گونه‌های مختلفی چون سالمونلا تیفی موریوم، سالمونلا انتریتیدیس، زخم‌های مخاطی موضعی در ایلئوم و کولون ایجاد می‌کنند.

مورفولوژی:

- در بررسی ماکروسکوپی: گسترش بیماری به صورت سگمنتال (قطعه قطعه)، مخاط زخمی و خونریزی دهنده، چدار روده ضخیم و ادماتو. در نوع شدید خونریزی و نکروز گسترده مخاط و زیر مخاط
- آسیب در ترومبوز حاد **شدریانی** و انفارکتوس **ترانس**
- موهال** شدیدتر و مشخص‌تر است.
- **بررسی میکروسکوپی:** آتروفی یا ریزش مخاط سطحی، تکثیر کریپت‌ها، ارتشاح نوتروفیل در ایسکمی حاد
- اسکار فیبروزه لامینا پروپریا و تنگی و آتروفی در ایسکمی مزمن
- احتمال سوار شدن عفونت باکتریایی در مرحله حاد ← تشکیل غشای کاذب و شبیه عفونت کلستریدیوم دیفیسیل.

درگیری ایلئوم نشانه **تهاجم به پلاک پیر** است که منجر به هیپرتروفی این پلاک‌ها در انتهای ایلئوم به صورت برجستگی‌ها تا قطر 8cm می‌شود.

ریزش مخاطی زخم‌های بیضی شکل در جهت محور طولی ایلئوم ایجاد می‌کند.

- سالمونلاتیفی و پاراتیفی به دلیل انتشار عروق لنفاوی موجب **هایپرپلازی واکنشی غدد لنفاوی نامیه‌ای** می‌شوند.

کانون‌هایی از نکروز به همراه تجمعات ماکروفاژی در پارانشیم کبد، مغز استخوان و غدد لنفاوی دیده می‌شود که به **آن ندول‌های تیفوئید** می‌گویند.

کاستروانتریت

کاستروانتریت باکتریال

♦ E.coli:

- (۱) **ETEC (EnteroToxicogenic E.coli)** مشابه ویبریو بوده توکسین شبه کلرا تولید می‌کند و روده کوچک درگیر می‌شود. مخاط دست نخورده است و کریپت‌ها از موکوس تخلیه می‌شوند.
 - (۲) **EPEC (Entropathogenic E.coli):** روده کوچک را مبتلا کرده و پرزها را محو می‌کند. مکانیسم بیماریزایی، اتصال و صاف شدن پرزها می‌باشد اما تهاجم وجود ندارد.
 - (۳) **EIEC (Entroinvasive E.Coli):** کولون را مبتلا کرده به سلول‌های اپی‌تلیال روده تهاجم می‌کند و نمای یافت‌شناسی مشابه شیگلا، پرسینیا، کامیلوباکتر ایجاد می‌کند.
 - (۴) **EAEC (Entroaggregative E.coli):** کولون گرفتار شده.
 - (۵) **EHEC (Enterohemorrhagic E.Coli):** به صورت سروتپ‌های O157: H7 و غیر O157: H7 تقسیم بندی می‌شوند.
- هر دو سروتپ توکسین شبه شیگلا تولید می‌کنند و منجر به اسهال خونی می‌شوند.

♦ شیگلا:

درکولون دیستال سبب التهاب حاد مخاطی و اروزبون می‌شود. در کولون چپ غالب‌تر است.

مورفولوژی در موارد شدید: مخاط زخمی و هموراژیک، گاه غشای کاذب، زخم‌های آفت مانند، احتمال اشتباه شده با IBD

♦ کمپیلو باکتر ژرونی:

سبب درگیری روده کوچک، آپاندیس و کولون شده و اروزبون (زخم‌های) سطحی متعدد، التهاب مخاطی و اگزودا تولید می‌کند.

♦ ویبریوکلرا:

روده کوچک به‌ویژه نواحی پروگزیمال را گرفتار می‌کند. مخاطات سالم بوده، کریپت‌ها خالی از موکوس خواهند بود. مکانیسم بیماریزایی، انتروتوکسین، بدون تهاجم مخاطی می‌باشد.

۲) زیاردیا لامبلیا

از پروتوزوآهای روده‌ای است که به مخاط روده کوچک متصل می‌شود اما تهاجم نشان نمی‌دهد. در بررسی مورفولوژی روده کوچک، از حالت طبیعی تا پهن شدگی کامل پرزها (blunting) همراه با ارتشاح التهابی مختلط در لامیناپروپریا را نشان می‌دهد. بیان آنزیم‌های brush border سطح روده مثل لاکتاز را کاهش می‌دهد.

سندرم‌های سوء جذب

عدم تحمل لاکتوز (Lactose intolerance)

از نقایص اختصاصی در جذب مخاطی است و به علت کمبود آنزیم دی‌ساکاریداز (لاکتاز) می‌باشد که به‌صورت اکتسابی در بزرگسالان و مادرزادی در شیرخواران دیده می‌شود که منجر به عدم تحمل شیر و اسهال اسموتیک می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: مخاط روده طبیعی است و هیچ ناهنجاری مخاطی دیده نمی‌شود.

تشخیص با اندازه‌گیری سطح هیدروژن تنفسی انجام می‌شود که نشان دهنده رشد بیش از حد باکتری‌ها به علت کربوهیدرات بالای داخل مجرای است.

آبزالپوروتینمی (مم)

این بیماری اتوزوم مغلوب، منجر به کمبود آپه‌لیپوپروتئین B 100 و اختلال در جذب مخاطی می‌شود.

علائم: اسهال، استئاتوره، اختلال رشد و آتاکسی و کمبود ویتامین محلول در چربی.

در کمبود APOB، سلول‌های اپی‌تلیالی قادر به خارج ساختن لیپید نبوده، در نتیجه انگلوزیون‌های واکوئوله‌های لیپید در سیتوپلاسم سلول‌های جذبی دیده می‌شود. اما مخاط از سایر جهات طبیعی است. باعث اسهال و استئاتوره در کودکی می‌شود.

همچنین اختلال در لیپید غشایی وجود دارد و منجر به تغییر

شکل گلبول‌های قرمز به صورت نمای خاردار (Spur

Cell یا Acanthocytosis) می‌شود.

اشرشیاکلی، یرسینیا، سالمونلا، شیگلا و کمپیلوباکتر، کولیت

حاد فود محدود شونده ایجاد می‌کنند که یافته‌های بافت شناسی آن شامل:

۱. ارتشاح نوتروفیلی شدید به اپی‌تلیوم و لامینا پروپریا
 ۲. التهاب کریپتی (ارتشاح نوتروفیلی کریپت‌ها)
 ۳. آبه‌های کریپتی (تجمع نوتروفیل داخل لومن کریپت‌ها)
- نکته: برخلاف IBD سافتار کریپت حفظ می‌شود.

◆ کلستری‌دیوم دیفیسیل (عامل کولیت یا اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک):

یک آرگانیزم طبیعی روده است. اما بعد از مصرف آنتی‌بیوتیک، سوش‌های مولد سیتوتوکسین رشد یافته و کولیت سودوممبرانو (غشای کاذب) ایجاد می‌گردد.

غشای کاذب لایه‌ای چسبنده از سلول‌های التهابی و بقایای سلولی در محل آسیب مخاطی کولون است. قسمت دیگر فاقد پوشش سطحی است و در لامیناپروپریا ارتشاح شدید نوتروفیلی و گاه ترومبوز مویرگی دیده می‌شود. کریپت‌های متسع پر از اگزودای چرکی - موسینی نمای آشفشانی ایجاد می‌کند.

◆ مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

در پلاک پی‌یر انتهای ایلئوم و غدد لنفاوی رژیونال، التهاب مزمن و گرانولوم کازیفیه ایجاد میکند مکانیسم بیماریزایی تهاجم است. علائم بیماری مشابه کرون می‌باشد.

عفونت‌های پروتوزوآیی

۱) انتاموبیا هیستولیتیکا

این تک یاخته با تهاجم به کریپت‌های کولون وارد زیرمخاط شده سپس به اطراف گسترش می‌یابد و زخم‌های با گردن باریک و قاعده پهن (Flask - Shaped) ایجاد می‌کند. گاه ارتشاح التهابی بسیار کمی در داخل زخم دیده می‌شود. بقایای RBC-ها در داخل سیتوپلاسم آمیب دیده می‌شود.

کولیت لنفوسیتی از نظر بافت شناسی شبیه کولیت کلاژنی است ولی ضخامت لایه کلاژن طبیعی است.

بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)

در اکثر موارد روده باریک و کولون درگیر می‌شوند.
شایع‌ترین یافته بافت شناسی آپوپتوز اپی‌تلیال به خصوص در سلول‌های کریپت است.

بیماری ویل (مم)

یک عفونت سیستمیک نادر است که توسط اکتینومیست گرم مثبت مقاوم به کشت به نام **تره‌فریما ویپلی** ایجاد می‌شود. بیماری ارگان‌های مختلف بخصوص روده، مفاصل و CNS را گرفتار می‌کند گاه لنفادنوپاتی و هیپرپیگمانتاسیون نیز دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: هالمارک ویل، ماکروفاژهای

(فومی) کف آلود PAS مثبت (پرئودیک اسیدشیف) در

لامیناپروپریا می‌باشد. نکته مهم اینکه التهاب وجود ندارد.

درمان: پاسخ به آنتی‌بیوتیک معمولاً فوری می‌باشد.

افتراق از مایکوباکتریوم آویوم (که نمای مشابه به صورت

ماکروفاژهای کف آلود PAS مثبت دارد) به وسیله‌ی (نگ‌آمیزی

اسیدفاست است که در مایکوباکتریوم مثبت است.

در رابینز ۲۰۱۸ این مطلب بیان نشده است.

بیماری‌های التهابی روده (IBD)

- IBD: وضعیت مزمن ناشی از تعامل پیچیده میان میکروبیوتای

روده و سیستم ایمنی میزبان در افراد مستعد از نظر ژنتیکی

می‌باشد. منجر به فعال شدن نامتناسب ایمنی مخاطی می‌گردد.

- نقش ژنتیک در بیماری **کرون** واضح‌تر است (۵۰٪ از دوقلوهای

منوزیگوت درگیر می‌شوند).

انتهروپاتی حساس به گلوتن یا اسپروی سلیاک

یا بیماری سلیاک

- یک آنتروپاتی با واسطه ایمنی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی در اثر بلع غلات حاوی **گلوتن** (گندم، جو، چاودار) است.
- نقش سلول‌های T سل CD4 و CD8 مثبت در آسیب روده‌ای.
- پاسخ آنتی‌بادی با نقش تشخیصی: آنتی‌ترانس گلوتامیناز بافتی، آنتی گلیادین د آمیده و آنتی اندومیزیل
- **نکته:** افراد با آل‌های کلاس HLA II شامل HLA-DQ2 و HLA-DQ8 مستعد بیماری هستند.
- ارتباط یا همراهی سلیاک با سایر بیماری‌های خودایمن: دیابت I، تیروئیدیت، شوگرن، **درماتیت هرپتی فرم**، گاستریت و کولیت لنفوسیتی.
- سلیاک خاموش (silent): سرولوژی و بیوپسی مثبت (آتروفی پرزها)، بدون علائم
- سلیاک نهفته (latent): سرولوژی مثبت- بدون علائم یا آتروفی پرز در بیوپسی

مورفولوژی: نمونه بیوپسی قسمت دوم دئودنوم یا

پروگزیمال ژژنوم تشخیصی است

ترياد اصلی: ۱. لنفوسیت اینتراپیتلیال

۲. هایپرپلازی کریپت، ۳. آتروفی پرزها (ویلوس)

سایر: افزایش لنفوسیت T، پلاسماسل، ماست سل و

اوتوزینوفیل در لامیناپروپریا

نکته: به دلیل نمای مورفولوژی غیراختصاصی که در

بیماری‌های دیگر نیز دیده می‌شود، **ترکیب بافت**

شناسی و سرولوژی لازم است.

خطر ابتلا به بدخیمی: لنفوم سلول T مرتبط با آنتروپاتی و آدنوکارسینوم

روده باریک (به ویژه در مقاومت به درمان)

کولیت میکروسکوپی

شامل کولیت کلاژنی و کولیت لنفوسیتی است

مشتمل بر کولیت کلاژنی حضور لایه کلاژن متراکم در ساب

اپی‌تلیال، افزایش تعداد لنفوسیت‌های اپی‌تلیال و ارتشاح التهابی به

لامینا پروپریا است.



بیماری کرون:

بررسی ماکروسکوپی:

شایعترین محل درگیری در کرون، ترمینال ایلئوم، دریچه ایلئوسکال و سکوم است.

وجود **Skip lesion** مشخصه کرون است. (به صورت مناطق درگیر متعدد مجزا و با حدود کاملاً مشخص)

ضایعه اولیه در کرون **اولسر آفتی شکل** است که در نهایت به زخم‌های طولی و ماریجی تبدیل می‌شود. سالم بودن مخاط بین ضایعات منجر به نمای **Cobblestone** می‌شود.

در بین چین‌های مخاطی فیشر دیده می‌شود که به عمق گسترش یافته (**فیشرهای عمقی**) و موجب پرفوراسیون یا مجاری سینوسی می‌شود.

افزایش ضخامت دیواره در نتیجه ادم تمام ضخامت، التهاب، فیبروز زیر مخاطی و هیپرτροφی موسکولاریس پروپریا دیده می‌شود.

در مواردی که بیماری ترانس مورال است، چربی مزانتریک به اطراف لایه سروزه گسترش می‌یابد که به آن **چربی**

خزنده می‌گویند (**Creeping Fats**)

عارضه‌ی مهم بیماری کرون: تنگی‌های فیبروزه، تشکیل فیستول بین لوپ‌های روده یا بین روده و مثانه، واژن، مقعد، پوست و... پرفوراسیون و آبسه‌های پریتون

نمای بافت شناسی بیماری کرون به صورت خلاصه:

بیماری فعال:

۱. ارتشاح نوتروفیل در کریپت‌ها و آبسه‌های کریپتی

۲. زخم با حدفصل مشخص بین مخاط سالم و زخمی

بیماری مزمن:

۱. به هم ریختگی ساختار مخاطی (به صورت کریپتهای غیرموازی و به اشکال انشعابدار عجیب و غریب در می‌آیند)

۲. متاپلازی اپیتلیال (شکل غدد شبیه غدد آنتر معده شده که به آن متاپلازی سودوویلواریک نیز گفته می‌شود) و متاپلازی سلول پانت (در حالت عادی در کولون چپ وجود ندارد)

۳. آتروفی مخاطی با از دست رفتن کریپت‌ها

گرانولوم غیرکازئیفی: شاه علامت بیماری کرون، در ۳۵٪ موارد، در هر لایه‌ای از دیواره روده، گاه در غدد لنفاوی مزانتریک (فقدان گرانولوم تشخیص کرون را رد نمی‌کند)

کولیت اولسراتیو:

کولیت اولسروز **همواره (کثرت) را درگیر می‌کند و به صورت پیوسته**

به پروگزیمال گسترش می‌یابد. Skip lesion دیده نمی‌شود.

در موارد شدید پان کولیت ممکن است **Backwash ileitis** دیده می‌شود اما در سایر موارد روده باریک طبیعی است.

در نمای ماکروسکوپی زخم‌های وسیع با قاعده پهن دیده می‌شود. در ظاهر مخاط اریتماتو و گرانولار است.

مخاط بازسازی شده می‌تواند به داخل لومن روده برجسته شود و ایجاد **سودوپولیپ** کند

در موارد مزمن آتروفی مخاطی و از بین رفتن چین‌ها دیده می‌شود

برخلاف کرون افزایش ضخامت جداری وجود ندارد. سطح

سروزی **طبیعی** است و تنگی روی نمی‌دهد. نمای بافت شناسی آن شبیه به کرون است (ارتشاح التهابی، آبسه‌ی کریپتی، به هم ریختگی ساختار کریپت و متاپلازی اپیتلیال) با این تفاوت که:

۱. التهاب محدود به مخاط و زیر مخاط است

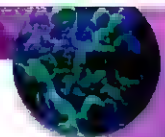
۲. Skiplesion وجود ندارد

۳. گرانولوم وجود ندارد



جدول مقایسه‌ی کرون و کولیت اولسراتیو

کرون	کولیت اولسراتیو	
خصوصیات ماکروسکوپیک		
+	- (درگیری سرتاسری) و ممتد	lesion Skip (مناطق سالم در بین مناطق مبتلا)
ضمحیم	نازک	دیواره روده
+	ناشایع	تنگی لومن (String sign)
ناشایع	شایع	توکسیک مگاکولون
+	-	نمای قلوه‌سنگی (Cobblestone) روده (مخاط سالم در بین زخم‌ها که برجسته بنظر می‌رسد)
خصوصیات میکروسکوپیک		
از مخاط تا سروز (ترتسمورال)	محدود به مخاط و زیر مخاط (به جز مگاکولون توکسیک که تمام ضخامت چنار را درگیر می‌کند)	وسعت درگیری
عمیق و خطر و چاقو مانند	سطحی با پایه وسیع و پهن	زخم
+	-	(نم‌های مارپیچی) (serpentine)
+	+	التهاب مخاط
+	+	آبسه کریپتی (نئوتروفیل در داخل کریپت)
واضح	کمتر	واکنش لنفوئید
+(۲۵٪)	-	گرانولوم غیر کازئیقیه
شدید (در همه لایه‌ها)	خفیف یا (-)	فیبروز
+(واضح)	- با خفیف	سروزیت
+	-	Fat Creeping (پیش‌چس چربی مزاتر دور روده)
+	-	فیس‌تول / سینوس / شقاق (Fissure)
(به علت درگیری کل چنار)	+	بی‌نظمی ساختار غدد
+	+	آتروفی مخاط
+	+	متاپلازی (محل متاپلازی ناقص صدهای در روده)
شایع	(-)	عود بعد از جراحی
(+) (درگیری روده کوچک)	(-)	سوء جذب چربی و ویتامین



پولیپ‌های گوارشی

پولیپ هیپرپلاستیک

عمدتاً به صورت برجستگی‌های صاف و ندولار مخاطی ($>5\text{mm}$) و در کولون **چپ** شایع هستند (به خصوص سن بالا)
نکته: هیچ پتانسیل بدخیمی ندارند.

نمای بافت شناسی:

سلول‌های **گابلت** و سلول‌های جذبی بالغ
تأخیر در ریزش این سلول‌ها منجر به ازدحام سلول‌ها و ایجاد یک **سافتر دندان** (serrated) می‌شود.

پولیپ‌های هامارتومی

۱) پولیپ جوانان (Juvenile Polype)

شایع‌ترین نوع پولیپ هامارتومی است. با جهش $\text{TGF-}\beta$ مرتبط است. **نوع سندرمی (Juvenile Polyposis Syndrome) با افزایش خطر آدنوکارسینوم GI** و پانکراس مرتبط است. عمده‌ترین در کودکان کمتر از ۵ سال و در رکتوم دیده می‌شود. به نوع تک‌گیر در بزرگسالان **پولیپ التهابی** هم می‌گویند.

ماکروسکوپی: پولیپ پایه‌دار، مسطح صاف و قرمز، قطر کمتر از ۳cm، در پرش فضاها کیستیک مشخص.
در بررسی میکروسکوپی: غدد دیلاته و کیستیک دیده می‌شود که با موسین و بقایای التهابی پر شده‌اند.

۲) سندرم پوتز جگرس (Peutz Jeghers)

مشخصه آن پولیپ‌های هامارتومی متعدد دستگاه گوارش، **هیپرپیگمانتاسیون پوستی مخاطی و افزایش خطر بدخیمی (کولون، پانکراس، تخمدان، رحم و ...)** است. همراهی با جهش LKB1/STK11 دارند.

نمای میکروسکوپی، به صورت پولیپ متشکل از ساختارهای غددی پوشیده از سلول‌های طبیعی پوششی است که به صورت شاخه شاخه در بین آنها عضله صاف، بافت همبندی و لامینا پروپریا قرار گرفته است. (نمای درفت کاج)
این پولیپ‌ها در روده باریک شایع‌تر هستند.

پولیپ‌های آدنوماتوز (آدنوما)

- پولیپ‌هایی که **پیش‌ساز تعداد زیادی از آدنوکارسینوم‌های کولورکتال** می‌باشند (اگرچه اکثر آدنوم‌ها به سمت آدنوکارسینوم نمی‌روند)
 - مشخصه‌ی آدنوم‌ها وجود **دیسپلازی اپی‌تلیوم** است
 - متغیر از پولیپ‌های کوچک پایه‌دار تا پولیپ‌های بزرگتر بدون پایه (Pedunculated یا sessile) می‌باشند.
- نکته:** قطر بدخیمی در یک پولیپ آدنوماتو بستگی دارد به:
- ۱) اندازه پولیپ ($<4\text{cm}$): ۲) نوع پولیپ (نوع ویلوس خطر بالاتر)؛
 - ۳) میزان دیسپلازی اپی‌تلیالی (دیسپلازی درجه بالا خطر بالاتر)
- مهمترین معیار ایجاد کارسینوم در یک آدنوم، بزرگترین قطر پولیپ است.**

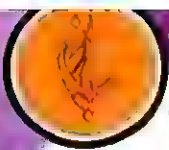
مورفولوژی آدنوما: ظاهر مخملی یا شبیه تمشک دارند.

شاه‌علامت بافت‌شناسی مشاهده‌ی دیسپلازی اپی‌تلیال پوشاننده غدد (به صورت هسته‌های پررنگ، طویل و مطبق) است که در سطح آدنوم بارزتر است.

در آدنوم‌های پایه‌دار، ساقه‌ی فیبرو عضلانی بلند و باریک حاوی عروق خونی مشاهده می‌شود (از منشأ زیر مخاط)

تقسیم بندی آدنوم‌ها بر اساس ساختار:

۱. **توبولار:** کوچک و پایه‌دار، متشکل از غدد گرد و کوچک و توبولار
۲. **ویلوس:** بزرگ و بدون پایه، پوشیده از پرزهای بلند و باریک/تهاجم شایع‌تر است.
۳. **توبولوویلوس:** مخلوط اجزای ۱ و ۲



این مسیر به ترتیب زمان وقوع (مهم):

۱. جهش ژودرس غیرفعال کننده ژن APC (موجب تجمع β - کاتنین)
۲. جهش فعال کننده KRAS (واقعه دیرتر - در کارسینوم مهاجم شایعتر از آدنوم)
۳. جهش های دیررس مثل SMAD4 , SMAD2 و نهایتا در آخر جهش ژن P53 (ژن های سرکوبگر تومور - در ۷۰-۸۰٪ کانسرها و در مراحل پیشرفته (+) - اما در آدنوم ها ناشایع)

(۲) **مسیر ناپایداری Microsatellite:** در اثر اختلال در ترمیم ناهمخوانی DNA و جهش های ژن ترمیم DNA (MLH1 , MSH6 PMS2)

مورفولوژی: تومورهای پروگزیمال به صورت آگزوفیتیک و پولیپوئید (انسداد نادر است) و تومورهای دیستال به صورت ضایعات حلقوی با ایجاد تنگی های napkin ring همراه با انسداد لومن میباشند

در **میکروسکوپی** غدد پوشیده از سلول های استوانه ای بلند شبیه پوشش دیسپلاستیک آدنوم بوده اما همراه با **تهاجم استرومائی و پاسخ دسموپلاستیک استروما** (موجب سفتی قوام تومور) میباشد.

گاه تولید موسین فراوان خارج سلولی (تومور موسینوس با پروگنوز ضعیف) یا سلول های Signet-ring شبیه کانسر معده.

لنفوم دستگاه گوارش

طبق تعریف، در لنفوم اولیه دستگاه گوارش، در هنگام تشخیص درگیری کبد، طحال و مغز استخوان دیده نمی شود اما غدد لنفاوی ناحیه ای ممکن است درگیر باشند.

شایعترین محل اکسترانودال لنفوم، gut است و در این میان به ترتیب در معده، روده کوچک (بیشتر ایلئوم) و کولون پروگزیمال و دیستال رخ می دهد. درگیری آپاندیس و مری نادر است.

لنفوم ها عمدتاً از منشأ B cell (MALToma) و یا T Cell (روده ای (در بیماری سلیم) می باشند.

Sessile serrated adenoma: دیسپلازی شبیه آدنوم وجود ندارد اما ظریف بدخیمی شبیه آدنوم بالا است. نمای میکروسکوپی شبیه هایپرپلاستیک پولیپ معمول (به دلیل **سافتار مژرس و دندان های غدد**) است اما افتراق:

- ۱- این پولیپ ها در سمت راست کولون شایع ترند
- ۲- ساختار دندان های اره ای در تمام طول غدد و **تا قاعده** ادامه می یابد و اتساع کریبت و رشد جانبی در قاعده پولیپ مشاهده می شود.

سندرم های پولیپوز فامیلیال (FAP)

از اختلالات ناشایع اتوزوم غالب می باشند که عمدتاً در نوجوانی یا آغاز بزرگسالی بروز می کنند. نقص ژنتیکی در ژن APC واقع بر کروموزوم 5q21 قرار دارد.

مشاهده حداقل ۱۰۰ پولیپ برای تشخیص الزامی است. ممکن است آدنوم های متعدد در قسمتهای دیگر دستگاه گوارش نیز دیده شود. در ۱۰۰٪ موارد، آدنوم دئودنوم در طول عمر رخ می دهد. سندرم های گاردنر و تورکو (Turcot) احتمالاً از نظر ژنتیکی، مشابه FAP هستند.

سندرم گاردنر: FAP همراه با افزایش استعداد ابتلا به تومور دسموئید شکمی، کیستهای ایدرمال متعدد و استئوم فک **سندرم تورکو:** FAP همراه با افزایش استعداد ابتلا به گلیوم مغز

سرطان های کولورکتال

سرطان ارثی غیر پولیپوزی کولورکتال (HNPCC)

HNPCC یا سندرم لینچ با ژن های MSH , MCH و PMS (ژن های mismatch repair) مرتبط است و اختلال در ترمیم DNA نیز وجود دارد. نقایص ترمیم DNA موجب ناپایداری micro satellite می شود.

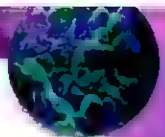
آدنوکارسینوم کولون

شایعترین بدخیمی دستگاه گوارش بوده و فاکتورهای محیطی (تغذیه ای و...) و ژنتیکی دخالت دارند.

مهمترین عامل پروگنوز: عمق تهاجم تومور به دیواره و متاستاز به غدد لنفاوی

♦ ژنتیکی: اغلب در اثر دو مسیر ژنتیکی مجزا:

- (۱) **مسیر APC/ β -catenin:** مسیر کلاسیک در توالی آدنوم - کارسینوم - ۸۰٪ تومورهای اسپورادیک کولون - جهش های ژنی



آپاندیس

آپاندیسیت حاد

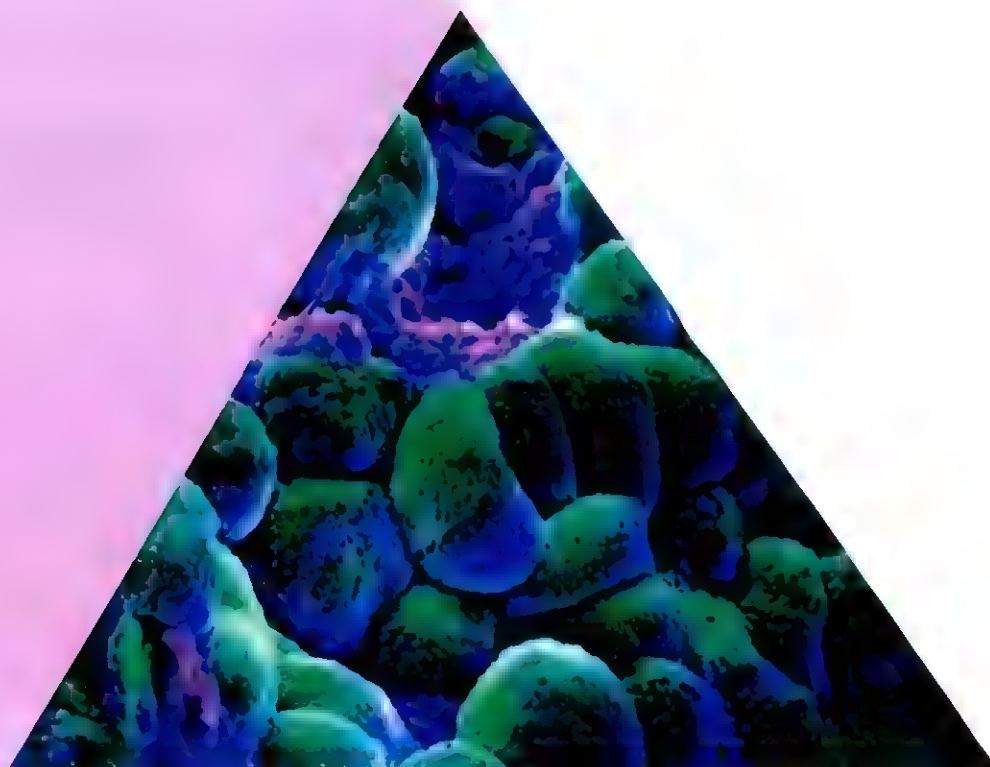
ملاک اصلی تشخیص آپاندیسیت حاد، انتشار نوتروفیل در لایه عضلانی می‌باشد.

نئوپلاسم‌های موسینی آپاندیس

از سیستم‌های موسینی تا سیستم‌های کارسینوم موسینی متفاوتند. سیستم‌های موسینی، از نظر بافت شناسی معادل تومورهای همانام در تخمدان است. سیستم‌های کارسینوم، با تهاجم به جدار آپاندیس، سبب کاشته شدن سلول‌های تومورال در حفره صفاقی شده سودومیکروزوم پریتونئال را ایجاد می‌کند.

بیماری‌های کبد کیسه صفرا و پانکراس

فصل نهم



- علت اصلی (۵۰٪): استامینوفن، سایر موارد: هپاتیت خودایمن، سایر داروها و سموم - هپاتیت ویروسی (E, B, A)
- تعریف نارسای ماد کبدی: پیشرفت به سمت انسفالوپاتی کبدی طی ۶ ماه از تشخیص اولیه بیماری کبدی.
- علائم اصلی: زردی، انسفالوپاتی کبدی، اختلالات انعقادی و DIC، هایپرنتشن پورت و آسیت، سندرم هپاتورنال تجمع ذرات چربی (عمدتاً تری گلیسرید) در داخل هپاتوسیت‌ها استئاتوز نام دارد که بر اساس اندازه قطرات چربی به دو گروه ماکرو و میکولار و میکرو و میکولار تقسیم می‌شود. پروگنوز نوع میکرو و میکولار بدتر است.

استئاتوز ماکرو و میکولار	استئاتوز میکرو و میکولار
یک ذره بزرگ که هسته را به یک سمت می‌راند	ذرات ریز و متعدد که هسته را جابجا نمی‌کنند
چاقی	کبد چرب حاملگی
دیابت	سندرم Ray
بیماری الکلی کبد	بیماری الکلی کبد

نارسای مزمن کبدی و سیروز کبدی

ترکیبی است از:

- (۱) نمای ندولر: جایگزین شدن بافت کبد به صورت منتشر بوسیله ندول‌های پارانشیمی حاوی هپاتوسیت‌های در حال تکثیر که توسط نوارهای فیبروز احاطه می‌شوند.
- (۲) بهم ریختن منتشر سافتمان کبد
- (۳) افزایش واکنش داکتولی: فعال شدن و تمایز سلول‌های بنیادی منجر به تشکیل ساختارهای شبه مجرای می‌شود (واکنش داکتولی) که تأثیر منفی بر پیشرفت بیماری دارد.

جهت بررسی مورفولوژی، بافت کبد را به طرق مختلفی تقسیم‌بندی می‌کنند که یکی از پرکاربردترین آنها، لوبول کبدی می‌باشد که به صورت یک ۶ ضلعی فرض می‌شود. در مرکز آن ورید مرکزی (CV) و در زوایای آن فضاها پورت (متشکل از شاخه‌های ورید پورت، شریان کبدی و مجرای صفراوی) دیده می‌شود.

در حفاصل فضای پورت تا ورید مرکزی، طناب‌های هپاتوسیتی متشکل از سلول‌های کبدی (هپاتوسیت) قرار دارند و در فضای بین طنابها، سینوزوئیدها (مجاری اندوتلیومی روزه‌دار، حاوی سلول کوپفر) دیده می‌شود. بین هپاتوسیت‌ها و سینوزوئیدها فضای

بالقوه‌ای به نام فضای disse وجود دارد که حاوی سلول‌های

ستاره‌ای یا Ito می‌باشد. سلول‌های مزبور در حالت طبیعی در ذخیره ویتامین A و چربی دخیلند. اما در جریان فیروز و سیروز، به سلول‌های شبه میوفیبروبلاست تبدیل شده کلاژن می‌سازند.

سلول‌های ستاره‌ای شکل (Satellite) موجود در فضای پیش سینوزوئیدی نقش اصلی را در ایجاد اسکار دارند.

هر زمان که دو هپاتوسیت در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، فضایی لوله‌ای بین آنها ایجاد می‌شود که کانالیکول صفراوی نامیده می‌شود. از اتصال آنها به یکدیگر مجاری کوچک صفراوی (bile ductules) یا کانالهای هرینگ ایجاد می‌شود که سپس بهم پیوسته و مجاری صفراوی bile ducts موجود در فضای پورت را ایجاد می‌کند. مجاری فوق بتدریج بزرگتر شده مجاری هپاتیک راست و چپ را ایجاد کرده و سپس از کبد خارج می‌شوند.

نکته: در داخل کانال‌های هرینگ سلول‌هایی به نام Oval cells وجود دارد که پیش‌ساز هپاتوسیت‌ها و سلول‌های مجاری صفراوی هستند و در مواقع آسیب هپاتوسیت‌ها به تکثیر می‌پردازند.

نارسای حاد کبد

نکروز کبدی گسترده است. به دلیل از دست رفتن پارانشیم، کبد کوچک و چروکیده می‌شود.

در نمای میکروسکوپی مناطقی وسیعی از تخریب بافتی دیده می‌شود که تعداد محدودی هپاتوسیت‌های در حال ترمیم را احاطه کرده‌اند.

تشکیل بافت اسکار دیده نمی‌شود. (نشانه‌ی وضعیت

حاد)

**یافته‌های میکروسکوپی کلتاز:**

تجمع صفرا در پارانشیم کبد به صورت:

۱- ظهور توبی‌های صفراوی در پارانشیم کبد (پیگمان

بزرگ سبز- قهوه‌ای)

۲- تجمع صفرا در سیتوپلاسم به صورت ظاهر کف آلود

و کمرنگ هپاتوسیت‌ها (دئیراسیون پرماند: feathery)

۳- تجمع پیگمان در کانالیکول‌های متسع صفراوی

۴- خروج صفرا از کانالیکول‌های صفراوی و فاگوسیتوز توسط سلول‌های کوپفر

۵- پرولیفراسیون داکتول‌های صفراوی (واکنش داکتولار)

نشانه‌ی انسداد مزمن صفراوی است.

۶- نفوذ نوتروفیل‌ها به پوشش مجاری صفراوی (مهمترین

علامت عفونت اضافه شونده مجاری صفراوی) ← کلانژیت

صعودی

هپاتیت

هپاتیت: الگوهای حاد و مزمن آسیب کبدی که توسط ویروس‌ها یا سایر موارد مثل داروها، سموم و واکنش‌های خود ایمن ایجاد می‌شود.

هپاتیت ویروسی شایعترین عفونت اولیه کبد است، که به دو گروه تقسیم می‌شوند:

✓ ویروس‌های هپاتوتروپ که به‌طور اولیه کبد را درگیر می‌کنند مثل هپاتیت A، B، C و...

✓ ویروس‌هایی که در جریان عفونت سیستمیک کبد را درگیر می‌کنند مثل EBV، CMV و HSV (به‌ویژه در نوزادان)، ویروس عامل تب زرد (که از علل مهم و خطرناک هپاتیت در مناطق گرمسیری است).

براساس اندازه ندول‌های پارانشیمی سیروز به انواع ماکرونودولار (ندول‌های بزرگتر از ۳ میلی‌متر) و میکرونودولار (کوچکتر از ۳ میلی‌متر) تقسیم می‌شود.

علل سیروز شامل علل نارسایی مزمن کبدی: علل اصلی در جهان ← هپاتیت مزمن B و C، کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) و بیماری الکلی. سایر: هپاتیت اتوایمیون، بیماری‌های صفراوی، هموکروماتوز.

نکته: همه‌ی بیماری‌های مزمن کبدی به سیروز ختم نمی‌شوند ✓ تمام سیروزهای کبدی باعث بیماری End stage کبد نمی‌شوند

✓ احتمالاً پسرفت سیروز حتی در موارد کاملاً شکل گرفته به دنبال بهبود یا درمان بیماری وجود دارد.

تست‌های آزمایشگاهی در ارزیابی بیماری‌های کبدی نقش مهمی دارند. برخی از آنها عبارتند از:

۱. **بررسی یکپارچگی هپاتوسیت‌ها** ← AST, ALT, LDH. که در التهاب هپاتوسیت‌ها افزایش می‌یابند.

۲. **بررسی عملکرد هپاتوسیت‌ها** ←

A. پروتئین‌های ترشح شده در خون ← آلومین، PT و PTT
B. متابولیسم هپاتوسیت ← آمونیاک سرم و تست تنفسی آمینوپیرین (نشانه دمتیلاسیون کبدی)

۳. **بررسی عملکرد ترشمی صفرا** ← مواد مترشح در صفرا: bilirubin سرم و ادرار، اسیدهای صفراوی سرم و آنزیم‌های متصل به غشای پلاسمایی (آلکان فسفاتاز، γ گلوتامیل ترانسفراز (GGT))

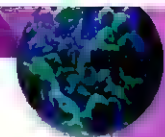
زردی (ایکتر)

• **سندرم ژیلبرت،** هیپربیلی روبینمی غیرکونژوگ به دلیل کاهش آنزیم گلوکونیل ترانسفراز می‌دهد

• **سندرم دوبین جانسون:** هیپربیلی روبینمی کنژوگ می‌دهد. اتوزوم مغلوب است و منجر به یک کبد سیاه رنگ شده که ناشی از متابولیت‌های اپی نفرین است (نه بیلی روبین)

کلتاز و کلانژیت صعودی

کلتاز بدلیل نقص در ترشح صفرا از سلول‌های کبدی یا انسداد مجاری صفراوی داخل کبدی یا خارج کبدی است. (زردی و کزانتم پوستی) بدلیل هیپرلیپیدمی و اختلال در ترشح کلسترول ایجاد می‌شوند. ALP و GGT بالاست و علائم سوء جذب ویتامین‌های محلول در چربی را پیدا می‌کنند.



مورفولوژی هپاتیت حاد ویروسی

تغییرات ریخت شناسی هپاتیت حاد در تمام هپاتیت‌های

ویروسی یکسان است و می‌تواند شبیه هپاتیت خودایمن یا دارویی باشد، شامل:

۱. ارتشاح سلول‌های التهابی تگ هسته‌ای در تمام انواع هپاتیت ویروسی غالب است (در هپاتیت A غلبه با پلاسماسل است)

۲. نکروز تکه تکه یا هپاتیت لبولی در سرتاسر لبول کبد (التهاب پورت خفیف یا وجود ندارد)

۳. آسیب سلول‌های کبدی به صورت نکروز (سیتوپلاسم هپاتوسیت خالی و فقط حاوی بقایای سیتوپلاسم) یا آپوپتوز (سلول کبدی چروکیده و به شدت قرمز با هسته فشرده یا قطعه قطعه)

هپاتیت حاد شدید: نکروز پیوسته سلول‌های کبدی در اطراف ورید مرکزی (نکروز سنترولیولار) ← شدت بالاتر: نکروز پل زننده میان ورید مرکزی و پورت ← کلاپس پارانشیم

هپاتیت مزمن

به صورت بیماری کبدی علامتدار، عودکننده و مداوم با شواهد بیوشیمیایی و سرولوژی بیش از ۶ ماه تعریف می‌شود. مهمترین عامل تعیین کننده ایجاد هپاتیت مزمن پیشرونده، علت (اتیولوژی) آن است نه الگوی بافت‌شناسی.

در بررسی آزمایشگاهی هیپر بیلی روبینمی، PT طولانی، هیپرگاماگلوبولینمی و گاه افزایش خفیف آلبان فسفاتاز دیده می‌شود. کرایو گلوبولینمی نیز در ۵۰٪ موارد هپاتیت C دیده می‌شود.

نکته: علاوه بر اطلاعات بالینی و سرولوژی، بیوپسی کبدی جهت ارزیابی هپاتیت مزمن ضروری است (جهت تأیید تشخیص بیماری، رد بیماری‌های همزمان و ارزیابی یافته‌های مرتبط با خطر بدخیمی)

در بررسی مورفولوژی هپاتیت مزمن ویروسی:

۱. نمای بافتی تعریف کننده هپاتیت مزمن ویروسی، التهاب پورتال (ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در مناطق پورت) است.

۲. هپاتیت مرزی (interface) و نکروز precemeal به صورت ارتشاح التهابی در مرز پارانشیم کبدی و استرومای ناحیه‌ی پورت

۳. شاه علامت آسیب کبدی مزمن پیشرونده ایجاد بافت فیبروز (اسکار) است که ابتدا فیبروز پورت، سپس تیفه‌های فیبروزه میان نواحی پورت و در شدیدترین حالت به صورت سیروز است.

• برزی فصوصیات مورفولوژیک اختصاصی که در هپاتیت ماد یا مزمن B دیده می‌شود عبارتند از:

۱. نمای شیشه مات (ground glass appearance) متشکل از سیتوپلاسم آنوزینوفیل گرانولر است که در بررسی با میکروسکوپ الکترونی، گرانول‌ها حاوی مقادیر زیادی HBSAg هستند و شاه علامت تشخیصی هپاتیت B است.

۲. هسته شنی (Sanded nuclei) که ناشی از تجمع HBSAg در هسته است.

• برزی فصوصیات مورفولوژیک که در هپاتیت

C ماد یا مزمن مرسوم است عبارتند از:

۱. Fatty change (استاتوز) در هپاتوسیت‌ها که در فاز حاد شایعتر است.

۲. پرولیفراسیون مجاری صفراوی کوچک (bile ductules)، بدون تخریب مجاری

۳. ارتشاح لنفوئیدی شدید و برجسته با تشکیل فولیکول‌های لنفاوی حاوی مراکز تکثیری

هپاتیت A

در میان ویروس‌ها هپاتیت، HAV بیشترین پتانسیل ایجاد ایمنی را دارد. بیماری در کودکان خفیف اما در بالغین همراه با عوارض می‌باشد.

نکته: دفع ویروس در مدفوع از ۳-۲ هفته قبل تا یک هفته بعد از زردی و علائم بالینی دیده می‌شود و حضور ویروس در خون (ویرمی) گذرا می‌باشد. بنابراین انتقال HAV از طریق کیسه‌های خون نادر است و دهندگان خون از نظر این ویروس غربالگری نمی‌شوند.



نکته: پاسخ ایمنی میزبان به ویروس، نقش اصلی در پروگنوز عفونت دارد.

در هیپاتیت B مزمن، شاخص‌های سرولوژیک شامل پایدار ماندن IgG Anti-HBC و HBV-DNA, HBe Ag, HBS Ag می‌باشد.

هیپاتیت C

HCV شایع‌ترین دلیل پیوند کبد بوده و همراه با الکلیسم مزمن عامل اصلی بیماری کبدی مزمن می‌باشد.

مهم‌ترین راه انتقال HCV اعتیاد تزریقی (۴۰٪) می‌باشد. در ۴۰٪ موارد نیز علت آن نامشخص می‌باشد.

در هیپاتیت C حاد: سیر بالینی خفیف‌تر از HBV بوده و در ۳۵٪ موارد بدون علامت است.

Anti-HCV Ab چند هفته تا چند ماه بعد تشکیل می‌شوند اما ایمنی موثر ایجاد نمی‌کند ارتشاح سلول‌های T، CD4+ و CD8+ سبب عفونت خودمحدود می‌شود.

در مراحل ابتدایی که آنتی‌بادی منفی است، تشخیص با HCV-RNA صورت می‌گیرد (طی ۳-۱ هفته بالا می‌رود)

در هیپاتیت C پایدار HCV-RNA (persistent): در خون وجود دارد و ترانس آمینازها به‌صورت پرودیگ افزایش می‌یابند. آزمایش RNA - HCV باید جهت تأیید عفونت مزمن HCV صورت گیرد.

هیپاتیت D (هیپاتیت دلتا)

یک RNA ویروس خاص است که قدرت تکثیر ناقص دارد و برای ایجاد عفونت باید توسط HBSAg احاطه گردد.

(۱) **Co infection:** عفونت همزمان HDV, HBV

(۲) **Super infection:** عفونت تازه سوار شده HDV بر ناقل مزمن HBV

در Co infection که فرم خفیف‌تر بیماری است باید HBV مستقر شود تا بتواند HBSAg لازم برای تولید ذرات کامل HDV را بسازد. اغلب بیماران این گروه هر دو ویروس را نابود کرده و به بهبودی کامل می‌رسند.

★ **توجه:** بهترین شاخص شناسایی Co-infection، اندازه‌گیری IgM-Anti HDV و IgM-Anti HBC می‌باشد که نشانه عفونت اخیر با HBV است و IgM-Anti HDV بهترین شاخص مواجهه اخیر با HDV است.

در Super infection در اغلب بیماران، تسریع روند هیپاتیت رخ می‌دهد و طی ۷-۴ هفته به سمت هیپاتیت مزمن شدید پیشرفت می‌کند. در این گروه HBSAg در سرم وجود دارد و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG Anti-HDV با تیترا پایین برای چند ماه باقی می‌ماند.

HBV IgM-Anti با شروع علائم بالینی در خون ظاهر می‌شود و بهترین شاخص تشخیص بیماری است. IgG-Anti HBV بعد از دوره نقاهت نیز باقی مانده و تا مدت‌ها بالا خواهد بود و دفاع اصلی علیه عفونت مجدد است.

هیپاتیت B

ویروس HBV در تمام مایعات بدن بجز مدفوع وجود دارد رونویسی HBV به ادغام ویروس در DNA میزبان نیاز ندارد ولی HBV ادغام شده در اکثر سلول‌ها یافت می‌شود. ویروس‌های ادغام شده اغلب حذف و بازآرایی زیادی دارند و عمدتاً غیرفعال می‌شوند.

ژنوم HBV

ژنوم HBV موارد زیر را کد می‌کند:

۱. پروتئین پیش مرکزی / مرکزی: HBcAg/HBeAg
۲. گلیکوپروتئین پوشش (envelope) که همان HBS Ag است. در سرم خاصیت ایمنی‌زایی دارد.
۳. DNA پلیمرز با فعالیت ترنس کریپتاز معکوس (رونویسی ژنوم از طریق یک RNA حدواسط به نام Pregenomic RNA صورت می‌گیرد).
۴. HBV-X-Protein که بعنوان یک فاکتور نسخه‌برداری برای بسیاری از ژنهای میزبان و ویروس عمل می‌کند با تنظیم بروز و تجزیه P53 می‌تواند در ایجاد کارسینوم هیپاتوسلولار دخیل باشد.

شاخص‌های سرمی در هیپاتیت حاد B:

HBSAg، قبل از بروز علائم ظاهر شده (اولین مارکر ویروسی)، طی بیماری آشکار به اوج رسیده و سپس طی ۶-۳ ماه به سطح غیرقابل اندازه‌گیری می‌رسد.

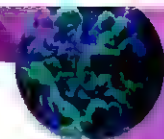
HBV-DNA, HBe Ag و DNA پلیمرز، بلافاصله پس از HBS Ag در سرم افزایش یافته و نشانه رونویسی فعال ویروسی هستند.

نکته: HBe Ag شاخصی از تکثیر ویروس، عفونت زایی و پیشرفت احتمالی به سمت بیماری مزمن می‌باشد.

IgM-Anti HBC (مارکر اصلی سرمی عفونت حاد) کمی قبل از آغاز علائم در سرم ظاهر می‌شود که همزمان با شروع افزایش ترانس آمینازها (شاخص تخریب هیپاتوسیت‌ها) می‌باشد. پس از مدت‌های طولانی IgG-Anti HBC جایگزین IgM خواهد شد.

Anti-HBS، چند هفته تا چند ماه بعد از ناپدید شدن HBS Ag قابل اندازه‌گیری می‌شود و تا آخر عمر باقی مانده، ایمنی ایجاد می‌کند.

نکته: در عفونت حاد، مکانیسم‌های ایمنی ذاتی با تحریک سلول‌های T CD4+ و CD8+ و تولید اینترفرون گامای اختصاصی ویروس، منجر به سرکوب عفونت می‌شود.



برخلاف هپاتیت ویروسی که فیروز سال‌ها بعد از آسیب تجمعی پیشرونده بافت کبد رخ می‌دهد، در هپاتیت خودایمن به دنبال یک فاز حاد تخریب پارانشیم، تشکیل سریع بافت اسکار رخ می‌دهد.

کبد چرب

تمامی طیف تغییرات کبدی در کبد چرب الکلی و غیر الکلی (NAFLD) مشابه یکدیگر و غیر قابل افتراق است شامل:

۱. استئاتوز (تجمع چربی به ویژه در در هپاتوسیت‌های مرکز لبولی) - میکرو یا ماکروویکولر
۲. استئاتوهپاتیت: در هپاتیت الکلی شایعتر است. مشخصه آن شامل:
 - تورم (Balloning) و نکروز سلول کبدی (به ویژه نواحی مرکز لبولی)
 - اجسام مالوری دنک (انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی اتوزینوفیلیک در سلول‌های دژنره)
 - ارتشاح نوتروفیلی برجسته
۳. استئاتوفیروز: فیروز ابتدا در نواحی مرکز لبولی شروع شده و سپس اطراف سینوزوئید، اطراف هپاتوسیت‌ها را به صورت تک تک احاطه کرده (Chicken wire fence pattern). این رشته‌های ظریف فیروزی سنترال - شروع به متراکم شدن کرده تا تیغه فیروزی سنترال - پورتال را تشکیل دهند، یا برجسته شدن آنها کبد ظاهری ندولار و سیروتیک به خود می‌گیرد. در ادامه تغییر ندول‌ها توسط اسکارهای جدید و در سینوزوئیدی منجر به **سیروز Laennec** یا میکروندولار کلاسیک می‌شود.

فیروز سنترال و پریسینوزوئیدال و Chicken wire فاص الکلی است.

در بررسی ماکروسکوپی کبد چرب: کبد بزرگ و نرم، زرد رنگ و چرب است. در مراحل انتهایی: کبد کوچک، چروکیده، غیر چرب و قهوه‌ای و متشکل از ندول‌های سیروتیک.

نکته: هپاتیت مزمن دارویی از نظر بالینی و بافت‌شناسی، از هپاتیت مزمن ویروسی یا هپاتیت اتوایمن قابل افتراق نیست.

هپاتیت E

در سنین پس از شیرخوارگی رخ می‌دهد و اغلب در مسافرت دیده می‌شود.

از مشخصه این عفونت میزان مرگ و میر بالا در زنان باردار می‌باشد که به ۲۰٪ می‌رسد انتقال بیماری مدفوعی - دهانی بوده و بیماری خودمحدود است.

HEV-Ag در سیتوپلاسم هپاتوسیت در مرحله فعال عفونت قابل شناسایی است. IgG و Anti-HEV در سرم قابل ردیابی هستند و خود ویروس در مدفوع توسط میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی می‌باشد.

هپاتیت اتوایمن

یک هپاتیت مزمن و پیشرونده با تمام تظاهرات عمومی بیماری‌های اتوایمن است: (مینه‌ی ژنتیکی، همراهی با سایر بیماری‌های خودایمن، وجود اتوآنتی‌بادی سرمی، پاسخ به درمان‌های سرکوبگر ایمنی).

تظاهر بیماری به صورت حاد شایع است. مشابه بیماری‌های اتوایمن دیگر در زنان شایعتر بوده و شاخص‌های سرولوژیک بیماری‌های ویروسی یافت نمی‌شود.

- این بیماری براساس نوع اتوآنتی‌بادی به ۲ زیرگروه تقسیم می‌شود:
- نوع I: افزایش ANA (آنتی‌بادی ضد هسته‌ای) و ASMA (آنتی‌بادی ضد عضله صاف) که در اغلب در (زنان مسن رخ می‌دهند).
 - نوع II: آنتی‌بادی ضد میکروزوم کبدی (کلئوی سلول Anti-LKM) و آنتی‌بادی ضد سینتوزول یک کبدی (Anti-LC1) که در اغلب در کودکان و نوجوانان رخ می‌دهد.

تظاهرات پاتولوژیک مشخصه هپاتیت اتوایمن:

۱. نکروز و التهاب شدید لبولار کبدی (به صورت وسیع با مناطق نکروز پیوسته اطراف ورید مرکزی یا پل زنده) + کلاپس پارانشیم کبدی
۲. ارجح بودن سلول‌های پلاسماسل
- (در هپاتیت ویروسی، لنفوسیت‌ها و در هپاتیت الکلی نوتروفیل‌ها غالب هستند)
۳. تشکیل (روز)های هپاتوسیتی

بیماری کبد چرب غیر الکلی

NAFLD (Non alcoholic fatty liver disease)

شایعترین بیماری کبدی متابولیک و شایعترین علت افزایش اتفافی ترنس آمینازهای سرمی است که ممکن است به صورت استئاتوز یا استئاتو هپاتیت غیرالکلی (NASH) بروز یابد.

فاکتورهای همراه در NASH و NAFLD (که از اجزای

سندرم متابولیک می باشند) عبارتند از:

(۱) مقاومت به انسولین (بیشترین رابطه را نشان می دهند)

(۲) دیابت تیپ ۲ یا سابقه خانوادگی آن

(۳) چاقی

(۴) دیس لیپیدی (هیپرترمی گلیسریدی، افزایش LDL، کاهش HDL)

نکته مهم: وجود دیابت تیپ ۲ و چاقی بهترین عوامل پیشگویی کننده شدت فیروز و پیشرفت بیماری می باشند.

بیماری های متابولیک ارثی

شامل ویلسون، هموکروماتوز، کمبود $\alpha 1$ آنتی ترپسین، کلتاز نوزادی و سندرم رای می باشد
بیماری مزمن کبدی باعث تجمع آهن و کلتاز انسدادی مزمن باعث تجمع مس در کبد می شود.

بیماری کمبود $\alpha 1$ آنتی ترپسین

($\alpha 1$ AT-deficiency)

یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با سطح بسیار پایین $\alpha 1$ آنتی ترپسین سرمی، کلتاز نوزادی و نیز هپاتیت، سیروز و آمفیوزم ریوی پان آسینار بزرگسالی مشخص می شود.
 $\alpha 1$ -AT یک گلیکوپروتئین کوچک است که عمدتاً در هپاتوسیت ها ساخته می شود و عملکرد اصلی آن، مهار پروتئازها به خصوص الاستاز نوتروفیل هاست که در محل التهاب آزاد می شود.

در بررسی میکروسکوپی: $\alpha 1$ -AT تجمع یافته در هپاتوسیت ها در رنگ آمیزی معمول (هماتوکسیلین و اتوزین) به صورت انکلوژیون های گلبولار سیتوپلاسمی گرد تا بیضی دیده می شوند، که رنگ آمیزی PAS (پریودیگ اسیدشیف) قویاً مثبت است (به صورت گرانول های قرمز سیتوپلاسمی مشاهده می شود) و مقاوم به دیاستاز است.

شایعترین ژنوتیپ (افراد طبیعی): PiMM

هموزیگوت PiZZ (شایعترین جهش): سطح $\alpha 1$ AT بسیار پایین (۱۰٪)

طبیعی) و خطر بالای بیماری بالینی

هتروزیگوت PiMZ: سطح بینابینی $\alpha 1$ AT سرمی

نکته: آسیب کبدی در اثر تجمع پروتئین های بدیج خورده و

آسیب (یوی) (آمفیوزم) در اثر فقدان عملکرد $\alpha 1$ AT و فعالیت بیش از حد پروتئازهاست.

سندرم Reye

با مجموعه ای از علائم:

۱- تغییر چربی در کبد و استئاتوز میکروویکولار ۲- انسفالوپاتی، ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری ها، مشخص می شود
عمدتاً در اطفال زیر ۴ سال که در ۴ روز گذشته بیماری ویروسی را تجربه کرده اند و اسپرین دریافت نموده اند مشاهده می شود.
در مراحل آغازین، تحریک پذیری و خواب آلودگی، استفراغ شدید و هپاتومگالی دیده می شود و یافته های آزمایشگاهی مثل بیلی روبین، آمونیاک و ترانس آمینازها طبیعی هستند. در ۲۵٪ موارد بیماری به سمت کما پیشرفت کرده و افزایش سطح بیلی روبین، آمونیاک و ترنس آمینازهای سرمی دیده می شود.

در بررسی مورفولوژیک:

در کبد، استئاتوز میکروویکولار یافته کلیدی است.

میتوکندری های بزرگ پلئومورفیک و نابودی اجسام متراکم دیده می شود.

در مغز، ادم، تورم آستروسیتی و تغییرات میتوکندریایی مشابه کبد دیده می شود. اما التهاب وجود ندارد.

در عضله قلبی، عضله اسکلتی و کلیه ها نیز تغییر چربی و تغییرات میتوکندریایی خفیف تراز کبد دیده می شود.

سندرم Reye در رابینز ۲۰۱۸ بیان نشده است ولی به علت اهمیت فراوان و طرح سوال در سال های گذشته این مطلب در کتاب حفظ شده است)

اجسام مالوری دنک در موارد زیر دیده می شود:

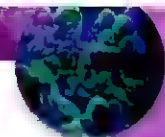
۱- هپاتیت الکلی

۲- ویلسون

۳- استاز صفراوی

۴- هپاتوسلولار کارسینوما (HCC)

اجسام مالوری در هموکروماتوز دیده نمی شود



ویلسون (دژنراسیون هپاتولنتیکولار)	هموکرو ماتوز ارثی	
<p>مشاهده ۱) هیپاتیت حاد، ۲) هیپاتیت مزمن مشابه هیپاتیت ویروسی ۳) تغییر چربی، هسته‌های واکوتوله (حاوی آب یا گلیکوژن) ۴) اجسام مالوری</p> <p>سیروز</p> <p>ندرتا نکروز massive کبدی</p> <p>(شایعترین تظاهر ویلسون بیماری حاد یا مزمن کبدی است)</p>	<p>✓ مشاهده گرانولهای زرد-طلایی هموسیدرین ابتدا در سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها (شروع از اطراف فضای پورت) و سپس در اپیتلیوم مجاری صفراوی و سلول‌های کوپفر</p> <p>✓ در غیاب التهاب سیروز میکروندولار (در ۱۰۰٪ موارد بیماری پیشرفته)</p> <p>✓ سیروز و افزایش خطر کارسینوم هپاتوسلولار</p> <p>✓ کبد بزرگ و به رنگ شکلاتی قهوه‌ای</p>	<p>درگیری کبد</p>
<p>نقص در دفع صفراوی مس به دلیل جهش ژن ATP7B</p>	<p>افزایش جذب یون آهن از روده در اثر جهش‌های مختلف که نهایتاً منجر به کاهش سطح یا عملکرد هموسیدین (مهار جذب آهن) می‌شود. شایعترین جهش: HFE</p>	<p>اختلال در جذب عناصر</p>
<p>بیش از ۲۵۰ μg مس به ازای هر گرم وزن خشک کبد تشخیصی است.</p>	<p>بیش از ۱۰/۰۰۰ μg/g (نرمال <1000 μg/gr)</p>	<p>محتوای یون فلزی در وزن خشک کبد</p>
<p>مقر: آتروفی و رسوب مس در عقده‌های قاعده‌ای بخصوص پوتامن</p> <p>چشم: رسوبات سبز - قهوه‌ای مس در غشای دسمه در لیمبوس قرنیه که حلقه کایزر - فلشر نام دارد</p> <p>همولیز (توسط مس آزاد)</p> <p>آسیب پارانترئوئید و کلیه، استخوان، مفصل</p>	<p>پانکراس: پیگمانتاسیون و رسوب هموسیدرین در سلول‌های آسینی، جزایر و گاه فیروز بینابینی و آتروفی پاراننشیم. دیابت (در ۷۵-۸۰٪ بیماری پیشرفته)</p> <p>قلب: کاردیومیوپاتی، رسوب هموسیدرین در میوسیت‌ها - فیروز بینابینی</p> <p>پوست: پیگمانتاسیون ناشی از ۱. رسوب هموسیدرین در ماکروفاژها و فیبروبلاست درم ۲. تولید ملانین در اپیدرم (در ۷۵-۸۰٪ بیماری پیشرفته)</p> <p>مفصل: رسوب هموسیدرین، درپوشش سینویال منجر به سینوویت حاد و رسوب پیروفسفات کلسیم منجر به سودوگات می‌شود. (نقرس کاذب)</p> <p>بیضه: آتروفی می‌شود اما معمولاً تغییر رنگ نمی‌دهد.</p>	<p>درگیری ارگان‌های دیگر</p>
<p>رودانین برای مس و اورسئین برای سرولوپلاسمین</p>	<p>پروسین بلو (prussian blue) که آهن را به رنگ آبی نمایان می‌کند</p>	<p>رنگ‌آمیزی اختصاصی</p>
<p>کاهش سرولوپلاسمین سرم، افزایش ترشح ادراری مس (اختصاص‌ترین) + افزایش مس کبد (حساس‌ترین)</p> <p>سطح مس سرم ارزش ندارد (بالا - پایین - طبیعی)</p>	<p>افزایش شدید آهن و اشباع ترانسفرین</p> <p>استاندارد: مقدار آهن کبد در بیوپسی کبدی</p>	<p>تشخیص بیوشیمیایی</p>
<p>D-پنی سیلامین (ترکیبات اتصال مس)</p>	<p>فلپتومی دوره‌ای - ترکیبات اتصال آهن</p>	<p>درمان</p>

۲) کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)

این بیماری با التهاب و فیبروز انسدادی مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی و به دنبال آن، دیلاتاسیون مجاری غیردرگیر (نمای دانه تسبیعی به دلیل نواهی تنگی و اتساع نامنظم در MRI و ERC) مشخص می‌شود.

بیماری در مردان شایعتر بوده و میانگین سن بروز ۳۰ سالگی (دهه ۵-۳) است.

در بررسی میکروسکوپی: تغییرات در مجاری بزرگ داخل و خارج کبدی که نمای مشخصه آن کلانژیت فیبروزان مجاری صفراوی است که با فیبروز پوست پیازی و متمدالمرکز اطراف مجاری، آتروفی مجاری صفراوی و (ارتشاع ففیف لنفوسیتی) مشخص می‌شود. در نهایت این مجرا مسدود شده و نمای اسکار سنگ قبر (Tomb stone scar) را ایجاد می‌کنند. به دلیل نمونه برداری ناموفق در بیوپسی، تشخیص عمدتاً به وسیله‌ی تصویربرداری است.

علت بیماری نامشخص است اما همراهی آن با گولیت اولسراتیو، در ۷۰٪ موارد و برخی آل‌های HLA-DR، حضور P-ANCA، حضور سلول‌های T در اطراف مجاری همگی بر منشاء ایمنونولوژیک بیماری تاکید می‌کنند. همراهی با فیبروز خلف صفاق و پانکراتیت نیز دیده می‌شود. در ۱۵-۱۰٪ مبتلایان طی ۵ سال کلانژیوکارسینوم رخ می‌دهد. درمان، پیوند کبد می‌باشد. (برخلاف PBC درمان دارویی بدون تأثیر است) **تظاهر:** افزایش پایدار آلکالن فسفاتاز + خستگی، خارش و زردی P-ANCA (آنتی‌بادی ضد نوتروفیلی سیتوپلاسمی با الگوی پری‌نوکلئار) در ۸۰٪ بیماران در سرم یافت می‌شود.

بیماری‌های انسدادی دستگاه صفراوی

۱) کلانژیت صفراوی اولیه (PBC)

در گذشته سیروز صفراوی اولیه گفته می‌شد اما به دلیل اینکه اکثر بیماران به سمت سیروز پیش نمی‌روند، کلانژیت صفراوی اولیه در حال حاضر گفته می‌شود.

یک بیماری اتوایمیون به صورت تخریب التهابی و غیرپرتی مجاری صفراوی داخل کبدی کوچک تا متوسط است.

بیماری در زنان شایعتر بوده و حداکثر شیوع آن در ۴۰-۵۰ سالگی است.

بررسی میکروسکوپی:

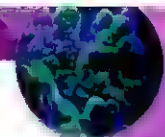
۱. تخریب مجاری صفراوی بین لبولی به صورت فعال توسط التهاب لنفوپلاسماسلی با یا بدون تشکیل گرانولوم (Florid duct lesion) که تشخیصی است
۲. به دنبال آسیب، واکنش داکتولار و سپس فیبروز سپتال (تیغه‌ای) پورت-پورت (میان دو فضای پورت مجاور) رخ می‌دهد
۳. در نهایت تعدادی به سمت سیروز و کلتاز شدید پیش می‌روند.
۴. توزیع بیماری patchy (تکه تکه) است (یک مجاری صفراوی منفرد درگیر در کنار مجاری سالم)

تشخیص بیماری با بیوپسی کبدی تأیید می‌شود که ضایعه florid lesion مجاری صفراوی تشخیصی است. در بررسی سرمی: در بیش از ۹۰٪ بیماران افزایش سطح آنتی‌بادی ضد میتوکندری (AMA)، بارز می‌شود که بسیار تشخیصی است.

دیگر یافته PBC: سلول T اختصاصی برای آنزیم‌های میتوکندریال ویژه.

سطح آلکالن فسفاتاز و کلتروز در اغلب بیماران افزایش می‌یابد و هیپربیلی روبینمی پدیده‌ای دیررس می‌باشد. خارش شدید شایع است.

همراهی با بیماری‌های اتوایمیون چون سندرم شوگرن، اسکرودرمی و تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید بیماری سلیاک، پدیده رینود و گلوپروپاتی غشایی نیز مشاهده شده است.



نمای میکروسکوپی شامل:

۱. **احتقان** سینوزوئیدهای مرکز لبولی (نارسایی سمت راست به تنهایی)
۲. **نکروز فونریزی دهنده** مرکز لبولی در صورت همراهی نارسایی سمت چپ و راست (کبد جوز هندی - Nutmeg)
۳. **فیروز مرکز لبولی** (اسکلروز قلیبی) که در موارد CHF شدید و طولانی دیده می‌شود.

ندول‌های کبدی

هیپرپلازی فوکال و ندولار (FNH)

نوعی رژنرسانس ندولار در پاسخ به آسیب عروقی موضعی است و نتوپلاسم محسوب نمی‌شود اغلب در زنان سنین باروری دیده می‌شود و خطر بدخیمی را افزایش نمی‌دهد.

در بررسی ماکروسکوپی: ندول‌هایی با حدود مشخص اما فاقد کپسول واضح در کبد غیرسیروتیک دیده می‌شود.

اسکار مرکزی فرورفته ستارهای شکل سفید خاکستری که تیغه‌های فیروز به صورت شعاعی از آن به محیط گسترش می‌یابند.

در میکروسکوپی اسکار مرکزی همراه با عروق بزرگ غیرطبیعی و واکنش داکتولار در امتداد اسکارهای محیطی شعاعی دیده می‌شود که توسط هپاتوسیت‌های طبیعی هایپرپلاستیک احاطه شده است.

نکته: در ۲۰٪ موارد FNH همراهی با همانژیوم کاورنوس کبدی دیده می‌شود.

تومورهای کبد

تومورهای کبدی:

- **فوش فیم:** همانژیوم، هپاتوسلولار آدنوم
- **بدفیم:**

۱. ثانویه

۲. اولیه: هپاتوسلولار کارسینوما (و زیر گروه کارسینوم فیرولامار)، کلانژیوکارسینوما، آنژیوسارکوم

نکته: شایع‌ترین تومور خوش خیم کبد، همانژیوم کاورنوس می‌باشد که مشابه سایر قسمت‌های دیگر بدن است. شایع‌ترین نتوپلاسم کبد، متاستازها می‌باشند.

اختلالات گردش خون کبد

ترومبوز ورید کبدی (سندرم بودکیاری)

ناشی از **ترومبوز ورید هپاتیک** می‌باشد. علت آن پلی‌سیتمی ورا (شایع‌ترین)، PNH، بارداری و مصرف OCP است. به سه صورت حاد (احتمال نارسایی کبدی)، تحت حاد یا مزمن (هپاتواسپلنومگالی، آسیت، واریس مری) دیده می‌شود. در **نمای میکروسکوپی احتقان و نکروز مرکز لبولی** مشاهده می‌گردد.

ترومبوز ورید پورت

ناشی از عفونت حفره صفق، پانکراتیت، اختلالات ترومبوژنیک و تهاجم عروقی بدخیمی‌های درگیر کننده کبد است. در نتیجه امفالیست نوزادی، ترومبوز ورید پورت و بدنبال آن ارگانیزاسیون و فیروز لخته، اسپلنومگالی و خونریزی از واریس مری رخ می‌دهد. کبد نرمال است. ترومبوز حاد در یک شاخه وریدپورت داخل کبدی منجر به انفارکتوس نمی‌شود و به جای آن ناحیه‌ای با حدود مشخص، قرمز آبی رنگ به نام **انفارکت زان (Zhan infarct)** دیده می‌شود که فاقد نکروز هپاتوسیتی است. و تنها آتروفی هپاتوسیتی و احتقان سینوزوئیدی دیده می‌شود.

♦ پلیوزیس

به گشاد شدن سینوزوئیدهای داخل کبدی به علت استفاده از استروئید-های آناتومیک (شایع‌ترین)، دانازول، تاموکسیفن و OCP گفته می‌شود. بدون علامت یا خونریزی یا نارسایی کبدی است و بهبودی با قطع عوامل پاتوژنتیک حاصل می‌شود.

نوع باسیلاری آن در اثر ضایعه عروقی کبدی ناشی از بارتونلا که معادل کبدی آنژیوماتوز باسیلاری پوستی است، رخ می‌دهد.

♦ انسداد شریان هپاتیک

قطع جریان خون شریان هپاتیک، به علت خونرسانی دوگانه کبد، همیشه سبب انفارکتوس و نکروز ایسکمیک نمی‌شود.

نکته: استثناء ترومبوز شریان کبدی در کبد پیوندی است که منجر به از دست دادن پیوند خواهد شد.

♦ احتقان غیرفعال و نکروز مرکز لبولی

نارسایی سمت (است قلب جبران نشده منجر به **احتقان غیرفعال** کبد می‌شود.

نارسایی سمت چپ قلب و هایپوکسی، منجر به تغییرات ایسکمی و نکروز (نکروز سنتری لبولار) می‌شود.



تومورهای بدخیم کبد

- HCC در مردان شایعتر از زنان می باشد. شایع ترین زمینه برای بروز HCC، بیماری های مزمن کبدی است.
- اغلب موارد HCC ناشی از هپاتیت C در زمینه سیروز رخ می دهد.
- تمامی الگوی های HCC تمایل فراوان برای **تهاجم به عروق** مثل ورید پورت و ورید اجوف تحتانی دارند. (متاستاز لنفونود **ناشایع** است).

نکته: افزایش α -فیتوپروتئین علاوه بر HCC، در سیروز، هپاتیت مزمن، نکروز ماسیو کبد، بارداری طبیعی - دیسترس یا مرگ جنین، نقایص لوله عصبی (انانسفالی - اسپاینابیفیدا) و تومورهای Germ Cells دیده می شود. افزایش α FP در ۵۰٪ بیماران مبتلا به HCC پیشرفته رخ داده و در کانسره های تمایز یافته مراحل اول و ضایعات پیش بدخیم حساس و اختصاصی **نمی باشد**.

نکته: معمولاً HCC در زمینه سیروز رخ می دهد اما جهت ابتلا به HCC وجود سیروز ضروری **نیست**.
در HCC متاستازهای داخل کبدی (تهاجم عروقی یا انتشار مستقیم) به صورت ندول های کوچک ستاره ای شکل در اطراف یک توده اصلی بزرگ دیده می شود.

تهاجم عروق - لنفاوی و **تهاجم به عصب هر دو در کلانژیوکارسینوم** شایع است.

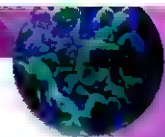
هپاتوسلولار آدنوما

عمدتاً در خانم های جوان در سن باروری که OCP مصرف می کنند دیده می شود. و با قطع مصرف پسرقت خواهد کرد. گاه خونریزی داخل شکمی مرگ بار رخ می دهد.
در بررسی میکروسکوپی: ندول های زرد - سبز رنگ (رنگ صفراوی) با حدود کاملاً مشخص و عمدتاً در زیر کپسول کبد دیده می شود.

در بررسی میکروسکوپی: صفحات و طناب های مشابه هپاتوسیت طبیعی همراه با عروق فراوان شریانی و وریدی، فاقد **فضاهای پورت** دیده می شود.

آدنوم های دارای موتاسیون β -catenin خطر تبدیل به HCC را دارند.

کلانژیوکارسینوم	HCC (هپاتوسلولار کارسینوم)	منشأ سلولی
کلانژیوسیت های مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی	هپاتوسیت	ریسک فاکتورها
کلانژییت اسکروزان اولیه، بیماری های فیبروسیتیک درخت صفراوی، توروتراست، کلونورکس سینتیزس، هموکروماتوز ارثی، کمبود α 1AT، هپاتیت B، C و NAELD	هپاتیت B، C، سیروز الکلی، آفاتوکسین حاصل از آسیب ژیلوس فلاووس، هموکروماتوز، ویلسون و کمبود آلفا-۱ آنتی تریپسین، چاقی، سندرم متابولیک و NAFLD	اختلالات ژنتیکی
- خارج کبدی: به صورت ندول سفت، خاکستری یا بیشتر ارتشاحی یا پولیپی شکل - داخل کبدی: انتشار در طول مجاری پورت	۱. جهش کسب عملکرد در B کاتین ۲. جهش غیرفعال کننده در P53	ظاهر ماکروسکوپی
آدنوکارسینوم های تولید کننده موسین با تمایز خوب تا متوسط بوده، به صورت ساختارهای غددی یا لوله ای که توسط سلول های اپی تلیالی بدخیم پوشیده شده اند به صورت مشخص استرومای دسموپلاستیک (مترکمه) ایجاد می کند.	صفحات هپاتوسیت ها یا تراپیکولار به صورت نوارهای ضخیم شبیه هپاتوسیت های طبیعی یا به شکل غدد کاذب شبیه کانال های صفراوی	نمای میکروسکوپی



کارسینوم کیسه صفرا

شایعترین بدخیمی مجاری صفراوی خارج کبدی است. در دهه هفتم زندگی دیده می‌شود و در زنان اندکی شایعتر است.

مهمترین عامل خطر **سنگ کیسه صفرا** است که در ۹۵٪ موارد همراه با کانسر وجود دارد که همراه با **عوامل عفونی** با ایجاد التهابات مزمن و مکرر منجر به تغییر شکل بدخیمی می‌شوند. **در بررسی ماکروسکوپی:** ضایعات به صورت رشد ارتشاحی (شایعتر) یا اگزوفیتیک رشد می‌کنند. ضایعات ارتشاحی منجر به افزایش ضخامت و سفتی شدید (Scirrhous) جدار کیسه صفرا می‌شوند. ضایعات پولیپوئید زودتر علامتدار می‌شوند. نوع پولیپوئید پروگنوز بهتری دارد.

در بررسی میکروسکوپی: اغلب از نوع آدنوکارسینوم (۹۵٪) بوده و از تمایز پاپیلری تا تمایز اندک متغیرند. ۵٪ از نوع SCC یا آدنواسکواموس و تعداد کمی کارسینوئید هستند.

علائم تومور تدریجی و غیرقابل افتراق از علائم کولهلیتیازیس می‌باشد.

♦ ضایعات پیش‌بدخیم HCC:

HCC غالباً در زمینه‌ی ضایعات پیش‌بدخیم رخ می‌دهد شامل: آدنوم کبدی، دیسپلازی سلولی به شکل Small Cell و Large Cell، ندول‌های دیسپلاستیک Low grade و High grade می‌باشد. کارسینوم فیبرولامار و کلانژیوکارسینوم ناف کبد از کتاب رابینز ۲۰۱۸ حذف شده است.

بیماری‌های کیسه صفرا

کوله سیستیت حاد

التهاب کیسه صفرا است و توزیع آن کاملاً به موازات سنگ‌های کیسه صفرا می‌باشد.

در بررسی ماکروسکوپی کوله سیستیت حاد: کیسه صفرا بزرگ، سفت، قرمز بنفش رنگ است. لایه‌ای از فیبرین در سطح سروزی و گاه اغزودای چرکی دیده می‌شود. ۹۰٪ سنگ حضور دارد. جدار کیسه معمولاً ضخیم، ادماتو و پر خون است و در موارد شدیدتر نکروتیک و سیاه رنگ می‌باشد.

در بررسی میکروسکوپی: الگوی غیراختصاصی التهاب حاد، شامل ادم، ارتشاح لکوسیته، احتقان عروقی، تشکیل آبسه یا نکروز و کانگرن دیده می‌شود.

کوله سیستیت مزمن

در بررسی ماکروسکوپی: اندازه کیسه صفرا کوچک، بزرگ یا طبیعی است.

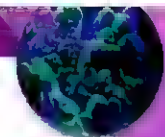
در بررسی میکروسکوپی: تغییرات اندک می‌باشد. لایه‌های زیر مخاط و ساب سروزا به علت فیبروز ضخیم بوده و ارتشاح لنفوسیت در جدار دیده می‌شود. حفره دار شدن اپیتلیوم مخاطی به سمت داخل جداره کیسه صفرا (لایه‌ی عضلانی): **سینوس‌های (اکی تانسکی- آشوف)** می‌گویند.



اختلالات پانکراس

بیماری‌های التهابی پانکراس

پانکراتیت مزمن	پانکراتیت حاد	تعریف
التهاب طولانی مدت منجر به تخریب برگشت ناپذیر پارانشیم اگزوکراین پانکراس و تشکیل اسکار، در مراحل انتهایی جزایر لانگرهانس نیز از دست می‌رود.	التهاب برگشت پذیر بافت پانکراس	
<ul style="list-style-type: none"> - مصرف طولانی مدت الکل (شایعترین) - انسداد مجرای پانکراس توسط سنگ، تومور، پانکراس دو شاخه، سودوسیست - پانکراتیت گرمسیری (مرتبط با سوء تغذیه) - پانکراتیت مزمن مرتبط با جهش CFTR - پانکراتیت ارثی (جهش در SPINK1 و جهش PRSS 1) - ایدیوپاتیک (۴۰٪) 	<ul style="list-style-type: none"> - انسداد مجاری صفراوی و الکل (شایعترین) - انسداد مجرای پانکراس توسط تومور- پانکراس دو شاخه، آسکاریس - داروها مثل دیورتیک تیازیدی، آزاتیوپرین، استروژن، سولفونامید، فورزماید، متیل دوبا، پنتامیدین و پروکائین آمید - عفونت‌ها مثل اوربون، کوکساکسی، مایکوپلاسما - اختلالات متابولیکی مثل هیپرتری گلیسریدمی، هیپرپاراتیروئیدیسم، هیپرکلسمی - ایسکمی، علت ترومبوز، آمبولی، واسکولیت و شوک - تروما مثل آسیب ایاتروژنیک - جهش‌های ارثی در ژن آنزیم‌های پانکراس (PRSS 1) یا مهار کنندگان آنها (مثل SPINK1): پانکراتیت مکرر شدید از دوران کودکی - ایدیوپاتیک (۱۰-۲۰٪) 	علل
حملات مکرر پانکراتیت حاد	فعال شدن نامناسب آنزیم‌های پانکراس	پاتوژنز
<ul style="list-style-type: none"> - فیبروز پارانشیم - کاهش تعداد و اندازه آسینی‌ها (هقدان آسینی یک نمای ثابت است) - اتساع مجاری و کلسیفیکاسیون - آتروفی، هیپرپلازی و متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم مجاری - ارتشاح التهابی مزمن - گاه اتصال جزایر باقیمانده که در ظاهر بزرگ به نظر می‌رسد. - جزایر لانگرهانس بدون تغییر باقی می‌ماند 	<ul style="list-style-type: none"> - ادم ناشی از نشت عروق - ارتشاح التهابی حاد - تخریب عروق خونی و خونریزی - تخریب پروتولیتیک پارانشیم - نکروز چربی - پانکراتیت هموراژیک موارد خفیف: ادم + کانون‌های نکروز چربی شدید: پانکراتیت نکروزان؛ درگیری آسینی، مجاری و جزایر و عروق خونی (مناطق نکروز چربی سفید گچی در بین مناطق سیاه قرمز خونریزی) + گاه نکروز چربی امتوم و مزانتر روده 	مورفولوژی



نئوپلاسم‌های پانکراس

تومورهای پانکراس

- Cystic (۵٪)
 ۱. سیستادنوم سروزی
 ۲. نئوپلاسم‌های موسینی
 ۳. نئوپلاسم‌های پاپیلری موسینی اینتراداکتال (IPMN)
- Solid: آدنوکارسینوم پانکراس

سیستادنوم سروزی

۲۵٪ نئوپلاسم‌های کیستیک پانکراس را دربرمی‌گیرد. عمدتاً در دهه ۷ زندگی رخ داده و در زنان دو برابر شایع‌تر است. اغلب حاوی جهش VHL می‌باشند.

در بررسی ماکروسکوپی: کیست‌های کوچک حاوی مایع شفاف و (زرد کهربایی) دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک کوچک مفروش از اپیتلیوم مکعبی حاوی گلیکوژن (سیتوپلاسم روشن) و فاقد آکینی دیده می‌شوند.

نئوپلاسم‌های موسینی سیستیک

عمدتاً در زنان و به‌صورت توده‌ای بدون درد با رشد آهسته در تنه یا ده پانکراس دیده می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی: کیست‌ها بزرگ، چند حفره‌ای و حاوی مومین چسبناک غلیظ هستند.

در بررسی میکروسکوپی: ساختمان‌های کیستیک مفروش از اپیتلیوم استوانه‌ای موسینی، در استرومای متراکم سلولار شبیه به استرومای تفرمان (مهم) دیده می‌شوند. کیست‌های موسینی بر اساس آتپبی سلولی و ساختار اپیتلیوم به صورت دیسپلازی درجه پایین، متوسط یا شدید طبقه‌بندی می‌شوند.

نکته: برخلاف کیست‌های سروزی تا یک سوم ممکن است با آدنوکارسینوم مهاجم همراه باشند.

پانکراتیت اتوایمون

نوعی از پانکراتیت مزمن است (پانکراتیت لنفوپلاسماسیتی اسکروزان) به صورت:

۱. ارتشاح شدید سلول‌های لنفوپلاسماسیتی، IgG4 مثبت
۲. فیبروز گردبادی (swirling fibrosis)
۳. ونولیت

در واقع جزئی از IgG4 related disease می‌باشد

تشخیص این نوع اهمیت دارد زیرا به درمان استروئیدی پاسخ می‌دهد.

سودوسیست پانکراس

عارضه شایع پانکراتیت حاد است (مناطق نکروز میعانی توسط بافت فیبروز احاطه می‌شود و فاقد پوشش اپیتلیوم است، به همین دلیل کیست کاذب می‌گویند).

محتویات کیست پر از آنزیم‌های پانکراس است (آسپیراسیون مایع ممکن است تشخیصی باشد)

۷۵٪ کیست‌های موجود در پانکراس را شامل می‌شود (۱۵-۵٪ کیست‌های پانکراس نئوپلاسمی هستند). عمدتاً منفرد بوده و در داخل پانکراس، یا بافت‌های اطراف مثل خلف صفاق، بین معده و کولون عرضی یا کبد دیده می‌شوند.

سودوسیست‌ها بدنبال دیواره‌دار شدن نکروز چربی هموراژیک توسط بافت فیبرو تشکیل می‌شوند به صورتی که حاوی بقایای نکروتیک است و توسط بافت گرانولاسیون و فیبروز احاطه شده و فاقد لایه اپیتلیال پوشاننده هستند.

آنها اغلب خودبخود بهبود می‌یابند اما گاه دچار عفونت ثانویه می‌شوند.

نئوپلاسم‌های پاپیلری موسینی اینتراداکتال

(IPMN)

برخلاف نئوپلاسم‌های موسینی این ضایعات در مردان شایعتر بوده و بیشتر در سرپانکراس دیده می‌شوند. ضایعات عمدتاً در مجاری اصلی پانکراس رخ می‌دهند و فاقد استرومای سلولار موجود در نئوپلاسم‌های موسینوس کیستیک می‌باشند. شبیه نئوپلاسم‌های موسینی درجات متفاوتی از دیسپلازی را نشان می‌دهند و زیرگروهی از ضایعات با آدنوکارسینوم مهاجم همراهند (به ویژه کارسینوم کولونید پانکراس) حدود ۷۰٪ دارای جهش GNAS می‌باشند.

کارسینوم پانکراس

آدنوکارسینوم مجاری پانکراس عمدتاً در افراد مسن ۸۰-۶۰ سال دیده می‌شود.

♦ ریسک فاکتورها:

- ۱- عوامل ژنتیکی: شایعترین جهش‌ها به ترتیب زمانی وقوع و شیوع در P53, SMAD4, K-RAS, P16 دیده می‌شود.
- ۲- عوامل محیطی: سیگار قوی‌ترین عامل محیطی است. پانکراتیت مزمن و دیابت نیز خطر بدخیمی پانکراس را افزایش می‌دهند. جهش KRAS شایع‌ترین انکوژن است و به صورت زودرس و حتی در ضایعات پیش‌بدخیم رخ می‌دهد.

♦ پاتوژنز:

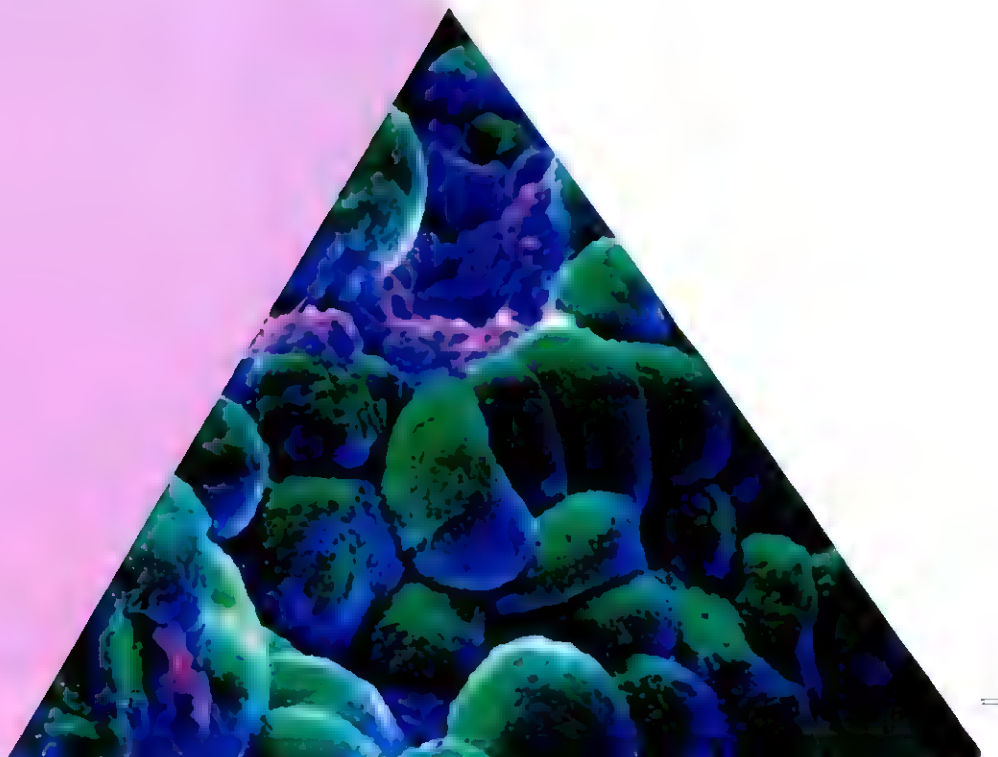
سرطان پانکراس عمدتاً از مجاری منشاء می‌گیرد و از نوع آدنوکارسینوم می‌باشد. سلول‌های اپی‌تلیال مجای کوچک و داکتول‌ها تغییرات نئوپلاستیکی غیرمهاجم (ضایعات پیش‌ساز) PanIN (Pancreatic intraepithelial neoplasm) با درجات آتیپی مختلف و سپس تغییرات تهاجمی را نشان می‌دهند که با IPMN متفاوت است و ویژگی‌های ژنتیکی مشترک با آدنوکارسینوم مهاجم دارد و اغلب در مجاورت کارسینوم مهاجم نیز یافت می‌شوند. در بررسی ماکروسکوپی مکان‌های شیوع بدخیمی‌های پانکراس بترتیب عبارتند از: سر (۶۰٪)، منتشر (۲۰٪)، تنه (۱۵٪)، دم (۵٪) توده‌ها سفید - خاکستری بوده و اغلب قوام سفت، شکل ستاره‌ای با حدود نامنظم دارند (به علت واکنش دسموپلاستیک).

دو نمای مشخص: ۱. به شدت تهاجمی (حتی در مراحل زودرس به بافت اطراف تهاجم و تند) ۲. واکنش شدید بافت میزبان (پاسخ دسموپلاستیک) میکروسکوپی: آدنوکارسینوم با تمایز متوسط تا ضعیف به صورت ساختارهای غددی ناقص با ترشح موسین یا تجمعات سلولی بوده و الگوی رشد تهاجمی و شدیداً ارتشامی دارد و فیبروز استرومایی متراکم تومور را احاطه می‌کند.

نکته: تمایل بالایی به درگیری اطراف عصب دارد. تهاجم لنفاوی و متاستاز دوردست (ریه و استخوان) نیز شایع است. کارسینوم پانکراس تا قبل از تهاجم، اکثراً بی‌علامت است. کارسینوم سر پانکراس با ایجاد ایکتر انسدادی زودتر علامت‌دار می‌شود و کاهش وزن، بی‌اشتهایی و ضعف عمومی نیز دیده می‌شوند در ۱۰٪ بیماران سندرم تروسو (ترومبوفلیت مهاجر) رخ می‌دهد. مارکرهای CA19-9 و CEA جهت غربالگری حساس و اختصاصی نمی‌باشند.

کلیه و مجاری جمع کننده

فصل دهم



اجزای دیواره مویرگ گلومرولی عبارتست از:

(۱) سلول اندوتلیال سوراخدار

(۲) غشای پایه گلومرولی (GBM): متشکل از سه لایه است: لایه مرکزی ضخیم (لامینا دنسا)، لایه نازک داخلی (Lamina rara interna) و لایه نازک خارجی (lamina rara externa) GBM حاوی کلاژن (عمدتاً تیپ ۴)، لامینین، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان‌های پلی‌آنیونیک است.

(۳) پودوسیت‌ها: اپی‌تلیوم احشایی کپسول بومن است. در بین زوائد پایی، دیافراگمی نازک، متشکل از **نفزین** مشاهده می‌شود. (نفزین یک گلیکوپروتئین ترنس‌ممبران و جزء اصلی شکاف‌های دیافراگمی بین زوائد پایی مجاور است و همراه با پروتئین‌های دیگر از جمله پودوسین نقش مهمی در حفظ عملکرد تراوایی GBM دارد).

(۴) سلول‌های مزانژیومی: این سلول‌ها دارای خواص انقباضی، فاگوسیتیک، تولید ماتریکس و کلاژن و تولید مدیاتورهای فعال بوده و توانایی تکثیر نیز دارند.

بیماری‌های گلومرولی

گلومرولونفریت‌ها با ۳ مکانیسم ایجاد می‌شوند:

(۱) نفریت ناشی از کمپلکس ایمنی در گردش

Circulatory (از دیاد حساسیت تیپ III)

آنتی‌ژن می‌تواند به ۲ شکل باشد: **اندوژن** (گلومرولوپاتی SLE) یا **اکزوژن** (متعاقب عفونت استرپتوکوک، هپاتیت B، مالاریا، تریونما پالیدوم، HIV).

آنتی‌ژن هر چه که باشد کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در گردش تشکیل شده و در گلومرول به دام می‌افتد و با واسطه کمپلمان یا مستقل از آن سبب آسیب می‌شود.

کمپلکس‌های ایمنی در میکروسکوپ نوری دیده نمی‌شوند اما در میکروسکوپ الکترونی، به صورت رسوبات یا توده‌های الکترون دنس، در ساب اندوتلیال، ساب اپی‌تلیال یا مزانژیوم دیده می‌شود.

کمپلکس ایمنی در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت رسوبات **گرانولار** (از دیاد حساسیت تیپ III) مشاهده نمود.

پس از رسوب کمپلکس‌های ایمنی در کلیه، **ارتشاع لکوسیت** به داخل گلومرول و تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مزانژیال و اپی‌تلیال جداری رخ می‌دهد. کمپلکس‌های ایمنی توسط منوسیت‌ها و سلول‌های مزانژیال فاگوسیت و تجزیه شده و سپس التهاب فروکش می‌کند.

(۲) نفریت ناشی از کمپلکس ایمنی در جا In situ

(از دیاد حساسیت تیپ II)

در این نوع نفریت بدنال واکنش مستقیم آنتی‌بادی با آنتی‌ژن نامحلول و ثابت گلومرولی (اجزای غشای پایه) یا مولکول‌های کاشته شده در گلومرول (مثل مولکول‌های کاتیونی، DNA، محصولات باکتریایی) آسیب رخ می‌دهد. (مثل سندرم گودپاسچر).

رسوبات مزبور در میکروسکوپ نوری قابل رویت نبوده و در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس عمدتاً الگوی خطی (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌ژن‌های ثابت) و الگوی گرانولار (در کمپلکس‌های ناشی از آنتی‌ژن‌های کاشته شده) مشاهده می‌شود.

نکته: کمپلکس‌های رسوب یافته در مناطق پروگزیمال GBM یا غشای پایه گلومرولی (یعنی نواحی اندوتلیال و زیر اندوتلیال)، واکنش التهابی را در گلومرول تحریک می‌کنند در حالیکه کمپلکس‌های مستقر در ناحیه دیستال GBM (اپی‌تلیال و زیراپی‌تلیال) عمدتاً غیرالتهابی هستند.

۳) بیماری‌های گلومرولی ناشی از فعال سازی

کمپلمان

علت آن ایجاد اتوانتی‌بادی‌های اکستابی علیه اجزای کمپلمان است. Dense deposit disease و HUS بیماری‌هایی هستند که در این دسته قرار می‌گیرند.

انواع بیماری‌های گلومرولی

◆ سندرم های نفروتیک (NS):

با پروتئینوری شدید ($3/5g/day$)، هیپوآلبومینمی، ادم شدید، هیپرلیپیدمی و لیپیدوری مشخص می‌شود.

هادئه ابتدایی، افتلال در جدار مویرگ‌های گلومرول است که منجر به افزایش تراوایی نسبت به پروتئین‌های پلاسمایی می‌شود.

مهمترین اختلالات اولیه منجر به سندرم نفروتیک،

گلومرولوپاتی ممبرانو (در بزرگسالان) و نفروز لیپوئید (در

اطفال) است. در عین حال شایعترین علل سیستمیک سندرم

نفروتیک، لوپوس اریتماتوز، دیابت و آمیلوئیدوز می‌باشند.

۱) بیماری تغییر اندک یا نفروز لیپوئید (MCD): شایعترین

علت سندرم نفروتیک در کودکان است. افزایش فشار خون دیده

نمی‌شود و از دست دادن پروتئین محدود به پروتئین‌های کوچک

(عمدتاً آلبومین) است (Selective proteinuria) احتمالاً

فاکتورهای مشتق از سلول T، باعث از دست رفتن زوائد پایی

پودوسیت‌ها می‌شود.

در میکروسکوپ نوری هیچ یافته‌ای وجود ندارد (طبیعی).

سلول‌های لوله نزدیک مملو از پروتئین و چربی هستند.

در میکروسکوپ الکترونی از بین رفتن منتشر زوائد پایی

پودوسیت‌ها دیده می‌شود (تنها اختلال گلومرولی)

بیش از ۹۰٪ کودکان به درمان استروئید پاسخ داده اما دو سوم عود می‌کنند. کمتر از ۵٪ موارد با بیماری مزمن و عدم پاسخ به استروئید احتمالاً FSGS بوده‌اند.

۲) گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS): با ابتدای

برخی از گلومرول‌ها و نه همه آنها (فوکال) و درگیری بخشی از

گلومرول (سگمنتال) مشخص می‌شود.

نکته: درگیری بخشی از یک گلومرول، سگمنتال و درگیری بخش

وسیع از یک گلومرول، گلوبال نامیده می‌شود. اگر بیش از ۵۰٪

گلومرول‌ها گرفتار شوند درگیری فوکال بوده و اگر تعداد زیادی

گلومرول ($<50\%$) درگیر شوند گرفتاری دیفیوز خواهد بود.

پاتونز: عامل آغازگر FSGF آسیب به پودوسیت‌ها (آسیب اپی‌تلیالی

می‌باشد.

علل FSGS:

• علل اولیه (جهش در ژن اسکلت سلولی پودوسیت‌ها مثل

پودوسین): ۲۰-۳۰٪ موارد

• علل ثانویه (شایع‌تر): مهمترین علل:

✓ نفروپاتی HIV

✓ نفروپاتی معتادین به هروئین

نکته: افتراق FSGS از MCD به عنوان علت سندرم نفروتیک

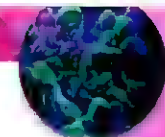
در اطفال اهمیت دارد زیرا سیر بالینی شدیدتر، احتمال بروز هم‌آچوری

و HTN در FSGS شایعتر و پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید

ضعیف می‌باشد. پروتئین اوری از نوع غیرانتخابی می‌باشد و ۵۰٪

طی ۱۰ سال به سمت ESRD پیشرفت می‌کند و تعدادی به دنبال

پیوند عود می‌کند.



در بررسی میکروسکوپ نوری: تغییر اساسی ضمیمه شدگی منتشر GBM است.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین و کمپلمان در طول GBM مشهود است. در میکروسکوپ الکترونی: افزایش ضخامت GBM ناشی از رسوبات ساب اپی تلیال دیده می شود که از یکدیگر توسط برآمدگی های کوچک و نیزه های شکل ماتریکس GBM جدا می شوند (الگوی نیزه و گنبد یا dome & spike). با پیشرفت بیماری، رسوبات کاتابولیزه و محو شده و حفراتی در GBM بر جا می ماند. در مراحل پیشرفته تر، گلوبمرول اسکروزه و هیالینیزه خواهد شد. به علاوه، از دست رفتن زواید پایی پودوسیت نیز دیده می شود.

✓ در میکروسکوپ نوری، گرفتاری گلوبمرول های مجاور مدولا (Juxtamedullary) به صورت افزایش ماتریکس مزانژیومی، کلاپس لومن مویرگ ها، توده های هیالن (هیالینوز) و ماکروفاژهای کف آلوده حاوی قطرات لیپید دیده می شود. در مراحل پیشرفته گلوبمرول کاملاً اسکروز، بوده (Global Sclerosis) همراه با آتروفی توبول و فیبروز بینابینی دیده می شود. ✓ در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات IgM و کمپلمان در نواحی هیالینوز (رسوب توده های هیالین) مشاهده می شود. ✓ در میکروسکوپ الکترونی: آسیب پودوسیت ها و از دست رفتن زواید پایی آنها علامت اصلی FSGS است (مانند MCD)

Collapsing FSGS:

یک واریان مورفولوژیک FSGS است که مشخصه آن کلاپس و اسکروز تمام گلوبمرول و هیپرپلازی پودوسیت ها است. علت آن درونزاد یا HIV بوده بیماری شدید و با پروگنوز بسیار بد ایجاد می کند.

۳) گلوبمرولونفریت ممبرانو (MGN):

معمولاً بالغین ۳۰ تا ۶۰ ساله با سیر آرام و پیشرفت آهسته علل:

الف) اولیه: شایعترین علت، ایدیوپاتیک (اولیه) است (۸۵٪ موارد): به واسطه اتوانتی بادی علیه آنتی ژن پودوسیت (PLA2R) ب) ثانویه:

۱. عفونت ها: HBV، مالاریا، شیستوزومیاز، سیفلیس

۲. تومورهای بدخیم: کارسینوم ریه، کولون، ملانوم

۳. اختلالات خودایمنی: SLE

۴. داروها: پنی سیلامین، کاپتوپریل، NSAID

۵. نمک های غیر آلی: طلا - جیوه

پاتوژنز: گلوبمرولونفریت مزمن کمپلکس ایمنی به واسطه ی Ab درجا (in situ) علیه آنتی ژن اندوژن یا آنتی ژن خارجی کاشته شده در گلوبمرول.

برخلاف بیماری MCD، پروتئینوری غیرانتخابی است و به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی دهد.

۴) گلوبمرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN):

- برخی فقط با هماجوری و پروتئینوری غیرنفروتیک و تعدادی به صورت نفروتیک - نفروتیک تظاهر می یابند (۵۰٪).
- در کل پروگنوز نوع MPGN ضعیف است (۴۰٪ ESRD)

• MPGN تیپ I:

شایعتر بوده (دو سوم موارد) و احتمالاً توسط کمپلکس ایمنی در گردش ایجاد میشود که غالباً آنتی ژن اولیه شناخته شده نیست. برخی علل شناخته شده (علل ثانویه) عبارتند از:

✓ HBV

✓ HCV

✓ لوپوس اریتماتو، بیماری های مزمن کبدی

✓ شانت های آلوده دهلیزی - بطنی

✓ عفونی های باکتریایی مزمن همراه با آنتی ژنمی دایمی یا دوره ای

• MPGN تیپ II (Dense deposit disease)

یک سوم موارد را شامل می شود و اختلال اساسی، فعالیت بیش از حد کمپلمان است. (به دلیل وجود C3 Nephritic Factor) که می تواند از مسیرهای فرعی کمپلمان را فعال کند.

تظاهرات کلاسیک آنها در میکروسکوپ نوری شبیه به MPGN تیپ I است. در میکروسکوپ

ایمونوفلورسانس، رنگ پذیری روشن مویرگهای مزانژیال و گلومرولی از نظر C3 دیده می شود.

● در میکروسکوپ الکترونی در C3GN:

رسوب های مومی یا تراکم الکترونی بالا در مزانژیوم و ساب اندوتلیوم دیده می شود.

● نمای بیماری رسوب متراکم در میکروسکوپ الکترونی

در اثر رسوب C3 لامینادنسا و فضای ساب اندوتلیال به ساختمانی نامنظم و با تراکم بالا تبدیل می شود.

در میکروسکوپ نوری: هر دو نوع (I, II) خصوصیات مشابه دارند. گلومرول ها بزرگ شده و نمای لبه لار داشته (labular accentuation) و تکثیر سلول های مزانژیال، اندوتلیال و ارتشاح لکوسیت را نشان می دهند.

GBM ضعیف شده و شکاف دار بنظر می رسد که در رنگ آمیزی نقره یا پرئودیک اسید شیف (PAS) ظاهر دو چناره شبیه خط آهن (tram track) را نشان می دهد.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس:

● MPGN I: رسوبات C3 با الگوی گرانولار نامنظم دیده می شود و اغلب IgG, C1q, C4 نیز وجود دارند. (نشانه پاتوژن کمپلکس ایمنی و فعالیت کلاسیک کمپلمان)

● MPGN II: فقط C3 به صورت کانون های خطی - گرانولار در غشای پایه و در مزانژیوم به صورت تجمعات حلقوی (Mesangial ring) وجود دارد. IgG, C1q و C4 معمولا دیده نمی شود. (نشانه ای مسیر فرعی کمپلمان)

در میکروسکوپ الکترونی:

● MPGN I: رسوبات الکترون دنس مجزا در ساب اندوتلیال دیده می شود.

● MPGN II: به دلیل رسوب ماده ای متراکم (با منشأ ناشناخته) لامینادنسا و فضای زیر اندوتلیال GBM به صورت نواری شکل و نامنظم و با تراکم بالا دیده می شود (علت نامگذاری Dense deposit disease) در MGN، رسوب ساب اپیتلیال و در MPGN رسوب ساب اندوتلیال مشاهده می شود.

گلومرولوپاتی C3

شامل دو بیماری رسوب متراکم (MPGN تیپ II) و گلومرولونفریت C3 است. افتراق با توجه به نمای آنها در میکروسکوپ الکترونی است.

پاتوژن: تنظیم نامناسب کمپلمان به دلیل اختلال ارثی یا اکتسابی مسیر فرعی کمپلمان: C3NF یا جهش فکتور H و I (فاکتورهای تنظیم کمپلمان) یا آنتی بادی علیه فاکتور H.

◆ سندرم های نفریتیک:

سندرم نفریتیک با آغاز حاد هماپوری، پروتئینوری خفیف تا متوسط، درجائی از ازوتمی و الیگوری و افزایش فشار خون مشخص می شود.

آنتی ژن محرک ممکن است آگ (وژن) (بدنبال عفونت استرپتوکوک، پنوموکوک، استافیلوکوک، اورپون، سرخک، آبله مرغان، هپاتیت B و C) یا اندوژن (نفریت لوپوسی) باشد.

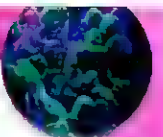
گلومرولونفریت پرولیفراتیو منتشر مشخصه سندرم های نفریتیک است که با تکثیر منتشر سلول های گلومرولی و اغلب ارتشاح لکوسیتی همراه هستند.

(۱) گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوک (PSGN)

PSGN کلاسیک ۱ تا ۴ هفته بعد از بهبودی فارتزیت یا عفونت پوستی با استرپتوکوک β همولیتیک گروه A، رخ می دهد. به صورت ادم، ازوتمی، هایپرنتشن، هماچوری واضح (تظاهر سندرم نفریتیک حاد) تظاهر می یابند.

پاتوژن: فعال شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک به دنبال رسوب

کمپلکس ایمنی در گلومرول رخ می دهد.



در میکروسکوپ نوری: شاخص ترین تغییر، افزایش منتشر سلولاریتی در همه گلومرول‌ها است (GN منتشر)

تکثیر و تورم سلول‌های مزانژیال و اندوتلیال همراه با ارتشاع التهابی نوتروفیل و منوسیت دیده می‌شود.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوبات کمپلکس ایمنی IgG و کمپلمان با نمای گرانولار در دیواره مویرگ و بعضی نواحی مزانژیوم دیده می‌شود که معمولاً طی ۲ ماه پاک می‌گردند.

در میکروسکوپ الکترونی: عمدتاً رسوبات کمپلکس ایمنی به صورت Sub epithelial hump (شبه کوهان شتر) در GBM دیده می‌شود.

در تعداد کمی با آسیب شدیدتر تشکیل کرسنت (هلال) در گلومرول دیده می‌شود.

کاهش کمپلمان سرم شایع است. (مهم)

در میکروسکوپ نوری: گلومرول‌ها ممکن است طبیعی باشند یا پهن شدگی مزانژیال و التهاب را به صورت سگمنتال (GN فوکال پرولیفراتیو یا منتشر (GN مزانژیو پرولیفراتیو) یا کرسنتیک نشان دهند.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: علامت اصلی، رسوب IgA در مزانژیوم است. (همراه با C3 و فقدان C4, C1q)

در میکروسکوپ الکترونی: رسوبات متراکم در مزانژیوم دیده می‌شود.

نکته: برخی، بیماری برگر را نوع محدود پوریوری هنجوشون لاین می‌دانند. (بیماری سیستمیک با درگیری گوارشی، مفصلی و پوستی علاوه بر درگیری کلیه)

۳) نفريت‌های ارثی به انواعی از بیماری‌های گلومرولی شامل سندرم آلپورت و بیماری غشای پایه نازک گفته می‌شود که به علت جهش در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های GBM ایجاد می‌شود. مهمترین مورد آن سندرم آلپورت است که با نفريت همراه با کری عصبی و اختلالات چشمی از جمله در رفتگی عدسی، کاتاراکت خلفی و دیستروفی قرنیه مشخص می‌شود. افراد مبتلا در سنین ۲۰-۵ سالگی به علت هماجوری و پروتئینوری و نارسایی کلیوی به پزشک مراجعه می‌کنند.

بیماری از نظر توارث ناهمگون بوده و هر سه توارث وابسته به X (شایعتر)، اتوزوم غالب و اتوزوم مغلوب می‌تواند دیده شود. در توارث وابسته به X، جهش در ژن سازنده زنجیره $\alpha 5$ کلاژن تیپ ۴ وجود دارد که مردان را بیشتر و شدیدتر از زنان مبتلا می‌کند.

نکته: بیماری غشای پایه نازک شایعترین علت هماجوری دائمی با سیر خوش‌خیم به نام هماجوری فامیلی فوش‌فیم است.

۲) نفروپاتی IgA (Berger's Disease) شایع‌ترین علت

سندرم نفريتیک و شایع‌ترین بیماری گلومرولی در جهان است که با بیوپسی کلیه تشخیص داده می‌شود.

بیماری در اطفال و جوانان روی می‌دهد و با هماجوری واضح یا میکروسکوپی ۱-۲ روز پس از عفونت دستگاه تنفسی (و با شیوع کمتر عفونت دستگاه گوارش) مراجعه می‌کنند. هماجوری هر چند ماه یکبار عود می‌کند و اغلب بیماری با کمردرد همراه است.

نفروپاتی IgA با اختلال در تولید و پاکسازی IgA (یک نوع IgA1 با گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی) همراه است. در ۵۰٪ موارد IgA سرم افزایش نشان می‌دهد **کمپلمان طبیعی** است. در اینجا مسیر آلترناتیو کمپلمان فعال شده و سایر اجزای اولیه کمپلمان نقشی ندارند. (به دلیل رسوب C3 و فقدان C4 و C1q (اجزای اولیه کمپلمان))

نکته: IgA نفروپاتی به‌طور ثانویه در بیماری سلیاک و سیروز رخ می‌دهد.

انواع آن:

۱. ایدیوپاتیک
۲. عارضه‌ی هر یک از انواع GN ناشی از کمپلکس ایمنی:
 - ✓ لوپوس اریتماتو
 - ✓ پس از عفونت (PSGN)
 - ✓ هنج شوئن لاین و IgA نفروباتی

۳) (pauci immune) RPGN III : با فقدان کمپلکس

ایمنی یا آنتی‌بادی علیه GBM در میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلورسانس مشخص می‌شود و مشخصاً ANCA در سرم یافت می‌شود. برخی جزئی از یک واسکولیت سیستمیک مثل پلی‌آنژیت میکروسکوپی یا وگنر می‌باشد.

نکته مهم: پروگنوز در RPGN به تعداد هلال‌ها (Crescent) بستگی دارد. بیمارانی که کمتر از ۸۰٪ گلوبول‌هایشان هلال دارد پروگنوز بهتری نسبت به سایرین با درصد بالاتر هلال دارند.

در بررسی میکروسکوپی: در اغلب گلوبول‌ها هلال

(crescent) دیده می‌شود که از تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم جدار بومن، ارتشاح منوسیت و ماکروفاژ و قرارگیری رشته‌های فیبرین در بین سلول‌ها به وجود می‌آید. یک نوع تکثیر سلولی خارج حلقه‌های مویرگی می‌باشد. (extracapillary)

در RPGN تیپ I در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس رنگ-پذیری قوی شدید برای IgG و C3 در طول GBM دیده می‌شود.

در RPGN تیپ II الگوی رسوب گرانولر در GBM دیده می‌شود

در RPGN تیپ III، رنگ آمیزی‌ها منفی است فقط در RPGN تیپ II در میکروسکوپ الکترونی ممکن است کمپلکس ایمنی با تراکم الکترونی بالا در گلوبول دیده شود.

در کل وجود پارگی در GBM در میکروسکوپ الکترونی نیز مطرح کننده RPGN است.

در میکروسکوپ نوری: گلوبول‌ها حتی تا اواخر بیماری طبیعی به نظر می‌رسند. با پیشرفت بیماری اسکروز گلوبول و عروقی، آنروقی توبولار و فیروز بینابینی دیده می‌شود.

در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس: رسوب ایمنی وجود ندارد.

در میکروسکوپ الکترونی: در ابتدا GBM نازک به نظر می‌رسد در مراحل بعدی غشای پایه گلوبول‌ها در برخی نقاط ضخیم می‌شود لامینا دنسا شکافدار شده و نمای سبد بافته شده (Basket Weave) به خود می‌گیرد. (نمای سندرم آلپورت)

بر خلاف سندرم آلپورت، تنها یافته‌ی مورفولوژی بیماری غشای پایه نازک، نازک شد منتشر و یکدست غشای پایه گلوبولی است.

◆ گلوبولونفریت سریع پیشرونده (کرسنتیک) (RPGN):

یک افتلال بالینی با ویژگی‌های سندرم نفریتیک همراه با کاهش پیش‌رونده عملکرد کلیه و الیگوری شدید است (یک شکل اتیولوژیک خاص از GN نیست). که در عرض چند هفته تا چندماه منجر به نارسایی پیشرونده کلیوی می‌شود.

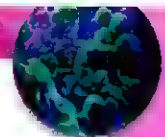
RPGN علل متعددی دارد که اغلب به علت آسیب ایمونولوژیک رخ می‌دهد و در سه گروه تقسیم‌بندی می‌شود:

۱) RPGN I: از نوع ازدیاد حساسیت تیپ II (با واسطه آنتی‌بادی ضد GBM) بوده و با رسوبات قوی IgG و C3 روی GBM مشخص می‌شود.

انواع آن:

- ✓ ایدیوپاتیک
- ✓ گودپاسچر (درگیری همزمان ریه به صورت خونریزی ریوی): آنتی‌بادی علیه غشای پایه مویرگ آلوئولی.

۲) RPGN II: از نوع ازدیاد حساسیت تیپ III (ناشی از کمپلکس ایمنی) بوده با رسوبات گرانولر کمپلکس ایمنی (الگوی مشخصه Humpy - bumpy) مشخص می‌شود. این نوع، ۴۴٪ موارد RPGN را دربرمی‌گیرد. در میکروسکوپ الکترونی رسوبات پراکنده دیده می‌شود.



بیماری‌های توبولار و بافت بینابینی

نفريت توبولی - بینابینی (TIN)

به گروهی از بیماری‌های التهابی کلیه که به‌طور اولیه توبول و بافت بینابینی را درگیر می‌کنند اطلاق می‌شود. گلوмерول‌ها ممکن است عاری از بیماری باشند یا در انتهای سیر بیماری مبتلا گردند.

◆ پیلونفریت حاد:

در بررسی ماکروسکوپی: بیماری ممکن است یک‌طرفه یا دو طرفه باشد. کلیه مبتلا اندازه طبیعی یا بزرگ شده داشته و آپسه‌های مجزا، برجسته و زرد رنگ منتشر در سطح آن مشهود است.

در بررسی میکروسکوپی: نکروز میعانی مشخصه

بافتی پیلونفریت حاد است. نکروز چرکی یا تشکیل آپسه در کلیه از مراحل بعدی دیده می‌شود. التهاب در مراحل اولیه محدود به بافت بینابینی است اما سپس آپسه به داخل توبول‌ها پاره شده، تجمعات نوتروفیل در داخل نفرون‌ها و تشکیل WBC Cast دیده می‌شود.

شکل دوم و نادر پیلونفریت، نکروز پاپیلری است. عوامل خطر آن دیابت، انسداد دستگاه ادراری و آنمی سیکل سل است. از مجموعه‌ی نکروز ایسکمیک و نکروز چرکی نوک هرم‌های کلیه است (پاپیلای کلیه).

درگیری لوکال یا منتشر پاپی‌ها وجود دارد. در نمای میکروسکوپی نکروز انعقادی و ارتشاح نوتروفیلی در نوک پاپی‌ها دیده می‌شود.

◆ پیلونفریت مزمن:

التهاب بافت بینابینی کلیه همراه با ایجاد اسکار و دفرمیتی سیستم پیلوکالیسیل است و به‌دو صورت دیده می‌شود: پیلونفریت انسدادی مزمن، پیلونفریت مزمن همراه با ریفلاکس (شایعتر).

در بررسی ماکروسکوپی: درگیری ممکن است یک یا دوطرفه باشد. حتی در درگیری دوطرفه کلیه‌ها به‌طور یکسان آسیب ندیده و اسکار غیر قرینه است.

نکته: در گلوپونفریت مزمن و نفرواسکلروز خوش خیم کلیه‌ها به‌طور قرینه دچار چروکیدگی می‌شوند.

علامت اصلی پیلونفریت مزمن ایجاد اسکار در لگنچه، کالیس‌ها یا هر دو است که منجر به صاف شدن نوک پاپی‌ها و دفرمیتی کالیس‌ها می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: تغییرات غیراختصاصی بوده در سایر اختلالات توبولی بینابینی همچون نفروپاتی آنالژزیک نیز دیده می‌شود. تغییرات عبارتند از:

(۱) فیبروز بینابینی و ارتشاح لنفوسیت، پلاسماسل و گاه نوتروفیل

(۲) اتساع توبول‌ها همراه با آتروفی اپی‌تلیوم پوشاننده آن: گاه توبول‌های متسع حاوی Castهای PAS مثبت صورتی براق تا آبی بعنوان Cast کولتیدی دیده می‌شوند که یادآور بافت تیروئید بوده لذا به آن تیروئیدیزاسیون می‌گویند.

(۳) تغییرات عروقی مشابه آرتیروواسکلروز هیالن

(۴) گلومرول‌ها گرچه اغلب طبیعی هستند ولی گاهی گلومرولواسکلروز نشان می‌دهند.

نفريت حاد دارویی

بیماری حدود ۱۵ روز (۲-۴۰ روز) پس از مصرف دارو، با تب، ائوزینوفیلی، پشورات پوستی، هماچوری، با یا بدون پروتئینوری و لکوسیتوری بروز می‌کند.

محتمل‌ترین وقایع در پاتوژنز بیماری این است که دارو به عنوان هاپتن عمل می‌کند. دارو هنگام ترشح توسط توبول به برخی از عناصر توبول‌ها به‌صورت کووالانسی اتصال یافته و ایمونوژن می‌شود (ازدیاد حساسیت تیپ I). بدنبال آن واکنش ایمنی با تولید IgE (ازدیاد حساسیت تیپ I) یا با واسطه سلول T (ازدیاد حساسیت تیپ IV) رخ می‌دهد. پنی‌سیلین‌ها، ریفامپین، دیورتیک‌ها، PPIs (امپرازول) و NSAIDs از مهمترین داروهای عامل هستند.

در بررسی میکروسکوپی: ادم شدید همراه با ارتشاح

لنفوسیت و لکوسیت پفصوص ائوزینوفیل دیده می‌شود. گلومرول‌ها طبیعی هستند بجز در مصرف NSAID که گرفتاری گلومرول با از دست رفتن زواید پایی پدوسیت و سندرم نفروتیک همراه (تغییرات شبیه MCD یا MGN) است.

نفروباتی آنالژیک‌ها

در مصرف مقادیر فراوان مسکن‌ها و ترکیب آنها با هم، اولین پدیده **نکروز پایلا** و دومین حادثه نفريت بيناييني پاراتشيم کليه است.

در بررسی ماکروسکوپی: پایلاهای نکروتیک به علت تجمع مواد حاصل از تجزیه فناستین و سایر پیگمان‌های شبیه لیپوفوشین، زرد - قهوه‌ای به نظر می‌رسند.

در بررسی میکروسکوپی: در مناطق نکروز انعقادی، کلسیفیکاسیون دیستروفیک دیده می‌شود. در کورتکس مجاور پایلاهای نکروزه، آتروفی توبول، فیروز بینایینی و التهاب مشاهده می‌شود.

عروق کوچک در پایلاها و زیرمخاط دستگاه ادراری، افزایش ضخامت غشای پایه (PAS مثبت) را نشان می‌دهند

نکته: سوء مصرف آنالژیک سبب افزایش میزان بروز کارسینوم ترنزیشنال لگنچه یا مثانه می‌شود.

این مطلب در رایینز ۲۰۱۸ بیان نشده است به علت اهمیت مطلب در سال‌های گذشته در کتاب حفظ شده است.

نکروز توبولی حاد (ATN)

مشخصه آن تخریب سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها، کاهش حاد در عملکرد کلیه به همراه کست‌های گرانولر و سلول‌های توبولی در ادرار است.

شایع‌ترین علت نارسایی حاد کلیه (ARF) است، ATN دو نوع است:

۱. ATN ایسکمیک

۲. ATN نفروتوکسیک

حوادث اصلی در بیماری‌زایی هر دو نوع ATN، آسیب توبولی و اختلال جریان خون عروقی است.

در بررسی مورفولوژی: در ATN ایسکمیک، نکروز در بخش مستقیم توبول نزدیک و بخش ضخیم بالارونده شایعتر است اما هیچ قسمتی از توبول‌های پروگزیمال یا دیستال در امان نیستند.

تغییرات توبول‌ها شامل: محو شدن حاشیه‌ی مسواکی لوله نزدیک، تاول و ریزش سلول‌های حاشیه‌ی مسواکی، واکوولیزاسیون و جدا شدن سلول‌ها از غشای پایه توبولی و ریزش به داخل ادرار.

یافته دیگر Castهای پروتئینی (شامل پروتئین تام هورسفال، هموگلوبین و سایر پروتئین‌های پلاسمایی است) و در ATN با آسیب crushing، کاست حاوی میوگلوبین در توبول‌های دیستال و مجاری جمع‌کننده است.

در بافت بینایینی نیز ارتشاح التهابی و ادم دیده می‌شود. ممکن است پارگی غشاء پایه توبول هم ایجاد شود. (Tubulorrhexis)

در ATN نفروتوکسیک: بیشترین حدنکروز در توبول پروگزیمال دیده می‌شود و غشاهای پایه عموماً دست نخورده هستند. خصوصیات مورفولوژیک اساساً بین دو نوع ATN مشابه می‌باشد.

بیماری‌های عروقی کلیه

نفرواسکلروز خوش خیم (آرتریولواسکلروز هیالن)

به اسکلروز شریان‌های کوچک و آرتریول‌های کلیه گفته می‌شود که شدیداً با هایپر تنشن مرتبط است.

در سن بالای ۶۰ سال شایع بوده شدت آن در حضور دیابت و فشار خون افزایش می‌یابد.

در بررسی ماکروسکوپی: کلیه‌ها به صورت متقارن آتروفیه هستند، با سطح گرانولر **شبیه چرم دانه‌دار (grain leather)** نشان می‌دهند.

در بررسی میکروسکوپی: تغییر آناتومیک اصلی، **آرتریولواسکلروز هیالن** (افزایش ضخامت همگن و صورتی رنگ هیالن دیواره آرتریول‌ها) است که منجر به محو شدن لومن مرگ می‌شود.

تغییرات عروقی منجر به ایسکمی شده و تمامی ساختارهای کلیه، **آتروفی ایسکمیک** نشان می‌دهند. در موارد پیشرفته، گلومرول‌ها هیالینیزه می‌شود آتروفی توبول، فیروز بینایینی، و ارتشاح لنفوسیتی پراکنده وجود دارد.

در عروق خونی بزرگتر (شریان‌های قوسی و بین لوبی)، **«هیپرپلازی فیبره‌الاستیک»**، به صورت دو تایی شدن لایه الاستیک داخلی و افزایش ضخامت فیروز مدیا و ضخیم شدن اینتیمای مشاهده می‌شود.



بیماری های کیستیک کلیه

منشأ کیست در کلیه، توپول های کلیه است.

کیست های ساده (Simple Cyst)

ضایعات منفرد یا متعدد که مفروش از غشای نازک حاوی یک لایه اپی تلیوم مکعبی یا پهن یا آتروفیک بوده و توسط مایع شفاف پر شده اند. عمدتاً در کورتکس کلیه یافت می شود.

کیست های اکتسابی مرتبط با دیالیز

در کلیه های بیماران مبتلا به ESRD با سابقه دیالیز طولانی، ایجاد می شوند. هم در کورتکس و هم در مدولا ممکن است دیده شوند. خطر آنها بروز آدنوم یا آدنوکارسینوم در دیواره کیست است.

بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب (بزرگسالان) (ADPKD)

این بیماری با کیست های متعدد در هر دو کلیه و در هر سطحی از نفرون (از توپول تا مجاری جمع کننده، گاه کپسول بومن و کلافه گلومرولی) مشخص می شود. بیماری از نظر ژنتیکی، هتروژن بوده توسط حداقل دو ژن اتوزوم غالب با نفوذ بالا به ارث می رسد که عبارتند از:

✓ ژن PKD1: (در ۹۰-۸۵٪ موارد) بر روی کروموزوم ۱۶

✓ ژن PKD2: (۱۰-۱۵٪ موارد) بر روی کروموزوم ۴

نکته: جهش در یکی از دو ژن، فنوتیپ مشابهی را ایجاد می کند. شایعترین شکایت بیمار درد پهلو است. همآچوری نیز شایع است. مهمترین عوارض بیماری، HTN و UTI هستند، به صورت همراه آنوریسم بری حلقه ویلیس و خونریزی سابآراکتوئید نیز ممکن است دیده شود.

در بررسی ماکروسکوپی: کلیه ها بسیار بزرگ و حاوی کیست های متعدد بدون پارانشیم بینابینی مملو از مایع شفاف، کدر یا هموراژیک هستند.

در بررسی میکروسکوپی، کیست ها عمدتاً پوشش آتروفیک داشته و مقداری پارانشیم طبیعی در بین آنها پراکنده است. فشار کیست ها می تواند منجر به آتروفی ایسکمیک بافت کلیه شوند.

نفرواسکلروز بدخیم

نتیجه افزایش فشار خون بدخیم (BP>200/120mmHg) در عروق سراسر بدن، آرتریولواسکلروز بدخیم و اختلال کلیوی ناشی از آن است که نفرواسکلروز بدخیم نامیده می شود. سندرم کامل: ادم پای، انسفالوپاتی، اختلال قلبی عروقی و نارسایی مشخص کلیوی.

در بررسی ماکروسکوپی: کلیه ها اندازه طبیعی یا کاهش یافته دارند و خونریزی های پتشی مانند سرسوزنی و کوچک در سطح کورتکس به آن نمای گزش گ (Flea-bitten) می دهد.

نمای میکروسکوپی نفرواسکلروز بدخیم:

۱. نکروز فیبرینهئید در آرتریول

۲. نمای پوست پیزی در سلول های انتیما که به آن

آرتریولواسکلروز هیپرپلاستیک (منجر به باریک شدن لومن آرتریول ها و انسداد آنها می شود) می گویند.

۳. نکروز و لخته درون عروق گلومرول

میکروآنژیوپاتی های ترومبوتیک (TMA)

مشخصه آنها ترومبوز عروق کوچک است که با تریداد بالینی آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیه تظاهر می یابند. مهمترین این بیماری ها، HUS و TTP است.

نمای میکروسکوپی TMA:

۱- ترومبوز در مویرگ های گلومرولی و آرتریول ها

۲- آسیب اندوتلیوم شامل اتساع فضای ساب اندوتلیوم و جدا شدن GBM

۳- لیز سلول های مزانزیال

بیماری مزمن کلیه (CKD)

نمای ماکروسکوپی کلاسیک چروکیدگی متقارن کلیه ها است. نمای میکروسکوپی ثابت (بدون توجه به اتیولوژی) اسکار پیشرفته گلومرول ها است. فیبروز بینابینی و ارتشاح لنفوسیتی نیز دیده می شود.



تومورهای دستگاه ادراری

انواع خوش خیم عبارتند از:
آدنوم‌های کورتیکال پایلری (با قطر $>0.5\text{cm}$)

انکوسیتوم

تومورهای خوش خیم است که منشأ آن سلول‌های intercalated در مجاری جمع کننده است.
اختلال در کروموزوم یک و Y مشاهده می‌شود (وجه افتراق از سایر تومورهای کلیه).

مشخصه بافت شناسی انکوسیتوم

- ازدیاد میتوکندری‌ها که منجر به رنگ برنزه تومور می‌شود
- سیتوپلاسم ظریف گرانولر اتوزینوفیلی
- اسکار مرکزی ستاره مانند در تصویربرداری ایجاد می‌کند.

تومورهای فوش فیم اهمیت بالینی ندارند.

انواع بدخیم عبارتند از:

- ✓ کارسینوم سلول کلیوی (شایعترین)
- ✓ تومور ویلمز (نوروبلاستوم)
- ✓ تومورهای اولیه کالیس و لگنچه

کارسینوم سلول کلیوی (RCC)

ریسک فاکتورهای RCC:

- ✓ مصرف سیگار، فشارخون و چاقی
- ✓ تماس با کادمیوم
- ✓ بیماری پلی کیستیک اکتسابی کلیه
- ✓ عوامل ژنتیکی

انواع RCC عبارتند از:

♦ کارسینوم سلول شفاف (Clear cell C.):

شایع‌ترین زیرگروه RCC بوده، ۸۰-۷۰٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد. بیماری ممکن است اسپورادیک یا فامیلیال باشد و عمدتاً علت اصلی بروز کارسینوم سلول شفاف حذف هر دو آلل (VHL) است.

نکته: بیماری فون هیبل لینداو (VHL)، توارث اتوزوم غالب داشته و همراه با همانژیوبلاستوم مخچه و رتین، کیست‌های کلیوی دوطرفه، کارسینوم سلول شفاف کلیوی دوطرفه و متعدد دیده می‌شود.
اختلال ژنتیکی دیگر در سایر موارد خانوادگی غیر مرتبط با VHL ← اختلال 3P.

بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم مغلوب

(دوران کودکی)

بیماری به زیرگروه‌های حوالی زایمان، دوران نوزادی، دوران شیرخوارگی و دوران جوانی تقسیم می‌شود که دو نوع اول شایع‌ترند. ژن مزبور بر روی کروموزوم 16P واقع بوده، یک گیرنده غشایی به نام فیبروسستین می‌سازد که در عملکرد مژک‌های سلول اپی‌تلیال توبول دخیلند.

در بررسی ماکروسکوپیکی، کیست‌های کوچک و متعدد در کورتکس و مدولا که نمای اسفنجی به کلیه می‌دهد. کانال‌های بلند و متسع، با زاویه قائمه نسبت به سطح کورتکس دیده می‌شوند. بیماری در تمام موارد دوطرفه است. اغلب کیست‌های متعدد در کبد همراه با تکثیر مجاری صفراوی نیز دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپیکی، کیست‌ها مفروش از سلول‌های مکعبی هستند که نشانگر مبدأ آنها از توبول‌های جمع کننده است.

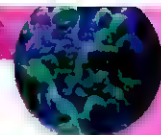
بیماری کیستیک مدولاری

دو نوع اصلی آن عبارتند از: کلیه با مدولای اسفنجی و بیماری کیستیک مدولا-نفرونوفتیزی

♦ بیماری کیستیک مدولا-نفرونوفتیزی:

نفرونوفتیزی شایع‌ترین علت ژنتیکی ESRD در اطفال و جوانان است. بیماری توارث غالب و مغلوب دارد. انواع نفرونوفتیزی شیرخوارگی، جوانی، نوجوانی، به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند. بیماری کیستیک مدولا در بزرگسالان، توارث اتوزوم غالب دارد.

در بررسی ماکروسکوپیکی، بیماری کیستیک مدولا، کلیه چروکیده و کوچک شده و کیست‌های کوچک و متعدد عمدتاً در محل اتصال کورتکس - مدولا قرار دارند.
در بررسی میکروسکوپیکی: کیست‌های مفروش از اپی‌تلیوم مکعبی یا مسطح همراه با آتروفی توبول، غشای پایه توبولی ضخیم و فیبروز بینابینی مشاهده می‌شود.



♦ کارسینوم کروموفوب:

۵٪ RCC را شامل می‌شود. ویژگی منحصر به فرد آنها، هیپودیپلوئیدی شدید است.

در بررسی میکروسکوپی: سلول‌ها سیتوپلاسم شفاف و مواج با غشای سلولی کاملاً متمایز و هاله دور هسته‌ای دارند. این ضایعات از مجاری جمع کننده کورتکس یا سلول‌های اینترکالیتد منشأ می‌گیرد.

✍ چند نکته:

- ✓ پروگنوز زیر گروه کروموفوب RCC خوب است.
- ✓ تومورهای کلیه با تولید ترکیبات شبه هورمونی، منجر به هیپرکلسمی، HTN، سندرم کوشینگ و خصوصیات زنانه (Feminization) و مردانه (Musculinization) می‌شوند. که به این موارد سندرم پارانئوپلاستیک گفته می‌شود.
- ✓ مکان‌های شایع متاستاز RCC، ریه و استخوان‌ها هستند.

در بررسی ماکروسکوپی: توده‌های زرد، نارنجی، خاکستری، با حدود مشخص در کورتکس، همراه با کانون‌های نرم شدگی کیستیک یا فونریزی دیده می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی: براساس میزان محتوای لیپید و گلیکوژن تشکیل شده سلول‌ها واکوئوله و شفاف (فقط غشای سلولی دیده می‌شود) یا گرانولار مشابه اپی‌تلیوم توبول بوده و هسته‌ها گرد و کوچک هستند. گاه درجاتی از آنابلازی، پلی‌مورفیسم، اشکال میتوزی فراوان و هسته‌های بزرگ و هیپرکروم دیده می‌شود.

سلول‌ها به صورت توبول‌های ناقص، دسته‌جات طناب مانند یا بهم ریخته قرار می‌گیرند. استرومای بین سلول‌ها اندک و کاملاً پرعروق است. تهاجم به ورید کلیوی شایع است.

♦ کارسینوم سلول کلیوی پاپیلاری:

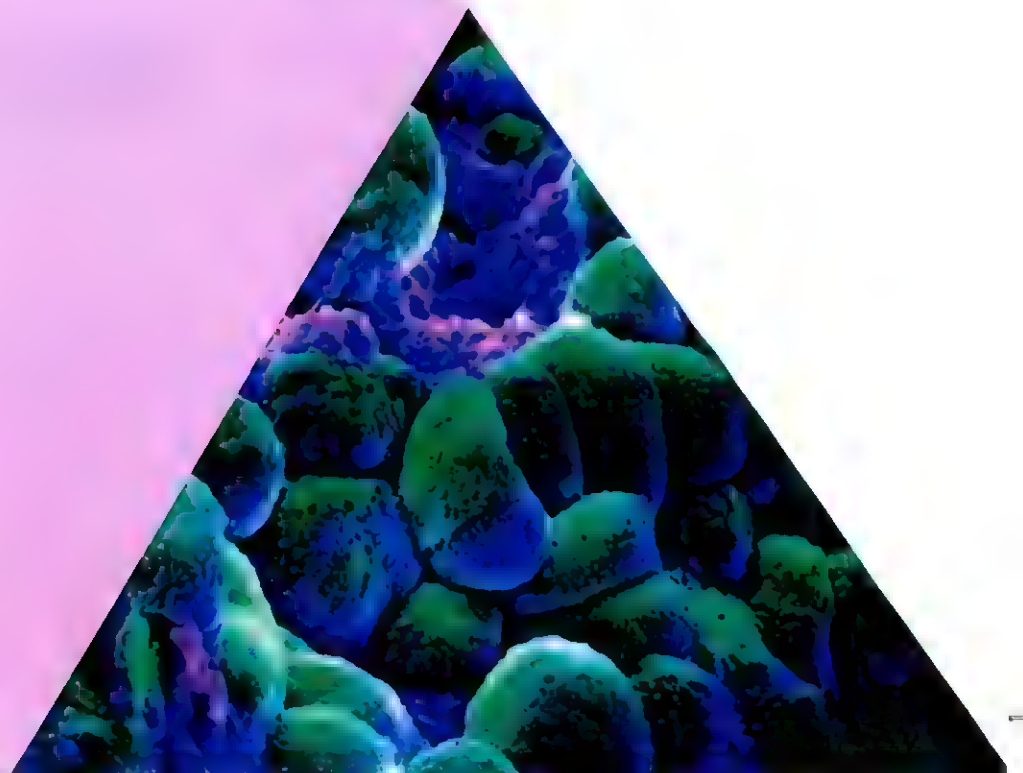
۱۰-۱۵٪ بدخیمی‌های کلیه را شامل می‌شوند. اشکال اسپورادیک و فامیلیال دارند و عامل اصلی بروز بدخیمی پروتئوآنکوژن MET بر روی کروموزوم 7q است. زن MET یک گیرنده تیروزین کینازی برای فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF) است.

در بررسی ماکروسکوپی: تومورها چند کانونی و دوطرفه هستند؛

در میکروسکوپی: تعداد متغیری پاپیلا با ساقه همبندی - عروقی دیده می‌شود که مفروش از سلول‌هایی با سیتوپلاسم صورتی و کمتر شفاف هستند.

دستگاه تنفس

فصل یازدهم



پاتوژنز ARDS:

اختلال یکپارچگی غشای مویرگی - آلوئولار در اثر آسیب اندوتلیال یا اپی تلیال به دنبال یک واکنش التهابی است. نوتروفیل و IL1، TNF و سایر سایتوکاین ها نقش مهمی دارند.

در بررسی مورفولوژی، تظاهرات بافت شناسی

ARDS به عنوان **آسیب منتشر آلوئولی (DAD)**

شناخته می شود:

- **فاز حاد:** احتقان مویرگی، نکروز اپی تلیوم آلوئول، ادم و خونریزی بافت بینابینی و داخل آلوئولی و تجمع نوتروفیل مشاهده می شود. مشخص ترین یافته در این مرحله، **غشاهای هیالین** متشکل از مایع غنی از فیبرین و بقایای اپی تلیوم نکروتیک است که مجاری آلوئولی متسع را می پوشاند.
- **در مرحله ارگانیزاسیون**، تکثیر شدید پنوموسیت تیپ II و ارگانیزاسیون آگزودای فیبرینی رخ می دهد.
- **فاز فیبروتیک** تکثیر سلول های بینابینی و رسوب کلاژن منجر به ضخیم شدن جدار آلوئول می شود و فیروز داخل آلوئولی رخ می دهد.

بیماری های ریوی منتشر

شامل:

۱. **اختلالات انسدادی مجاری هوایی (obstructive):** افزایش مقاومت به جریان هوا به دلیل انسداد نسبی یا کامل - شامل آمفیزم، آسم، برونشیت مزمن و برونشکتازی، کاهش FEV1 ولی FVC طبیعی ← **کاهش FEV1/FVC**
۲. **بیماری های تحدیدی (restrictive):** کاهش اتساع پارانشیم همراه با کاهش ظرفیت کلی ریه، شامل بیماری های جدار قفسه سینه و پلور یا بیماری های بافت بینابینی ریه، FEV1 طبیعی یا کاهش متناسب و کاهش FVC ← **FEV1/FVC طبیعی**.

آتلکتازی (کلاسی)

اتساع ناکافی فضاهای هوایی که منجر به روی هم خوابیدن پارانشیم و از دست رفتن حجم ریه می شود. شامل سه نوع است:

۱) آتلکتازی جذبی یا انسدادی (Resorption)

شایع ترین نوع آتلکتازی که به دنبال انسداد در راه های هوایی ایجاد می شود و به علت نرسیدن هوا به ناحیه دیستال به انسداد، این بخش ریه کلاپه می شود. شایع ترین علت این نوع آتلکتازی، انسداد یک برونش توسط **mucus plug** است که عمدتاً به دنبال جراحی رخ می دهد. سایر علل: آسم، برونشکتازی، برونشیت مزمن، تومور

۲) آتلکتازی فشاری (Compression)

تجمع مایع، خون یا هوا در حفره پلور یا ایجاد اثر فشاری سبب کلاپس ریوی می شود. شایع ترین علت آن پلورال افیوژن در زمینه نارسایی احتقانی قلب است. علل دیگر پنوموتوراکس است.

۳) آتلکتازی انقباضی

(Contraction, Cicatrization)

بدنبال اسکار یا فیروز وسیع در ریه یا پلور، بخشی از حجم ریه از دست می رود.

نکته: تمام انواع آتلکتازی به جز نوع انقباضی، با برطرف شدن علت قابل برگشت است.

سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)

تعریف ARDS: نارسایی تنفسی که در عرض ۲ هفته از یک مواجهه بالینی رخ داده و همراه با کدورت دوطرفه در CXR می باشد. شایع ترین علت به ترتیب: پنومونی، سپسیس، آسیب راسیون، تروما و... ARDS شدید با شروع سریع نارسایی تنفسی تهدید کننده حیات، سیانوز و هیپوکسمی شریانی شدید که مقاوم به درمان با اکسیژن است، مشخص می شود.

معیارهای تشخیصی ARDS:

۱. هیپوکسمی مقاوم به اکسیژن درمانی ($PaO_2/fiO_2 < 200$)
۲. وجود انفیلتراسیون ریوی دوطرفه در CXR
۳. فقدان نارسایی بطن چپ ($PCWP < 18 \text{ mmHg}$) و فقدان آتلکتازی و افیوژن

اختلالات انسدادی راه‌های هوایی

اختلالات انسدادی منتشر اصلی شامل آمفیزم، برونشیت مزمن، برونشکتازی و آسم می‌باشند. در این بیماران FVC نرمال یا اندکی کاهش یافته است و FEV1 و نسبت FEV1/FVC به طور قابل توجهی کاهش یافته است. آمفیزم بر اساس مشخصات مورفولوژی و رادیولوژی اما برونشیت مزمن بر اساس ویژگی‌های بالینی تعریف می‌شود و دو بیماری اغلب در یک گروه تحت عنوان COPD طبقه‌بندی می‌شود.

آمفیزم

آمفیزم، اتساع دائمی راه‌های هوایی است که دیستال به برونشیول انتهایی رخ داده و با تخریب جدار و از بین رفتن بافت الاستیک بدون فیبروز قابل توجه همراه است. آمفیزم بر اساس توزیع آناتومیک در لبول ریوی به ۴ گروه تقسیم می‌شود. (توجه: آسینی قسمتی از ریه دیستال به برونشیول انتهایی است شامل: برونشیول تنفسی ← آلوئولار داکت ← آلوئول) به مجموعه‌ی ۳ تا ۵ آسینی یک لبول می‌گویند.

۱) آمفیزم مرکز لبولی یا Centri Acinar:

در این حالت، بخش‌های مرکزی یا پروگزیمال آسینی‌ها (برونشیول‌های تنفسی) آسیب می‌بینند و آلوئول‌های دیستال سالم هستند. در نتیجه فضاهای هوایی طبیعی و آمفیزماتو هر دو کنار هم در یک آسینی دیده می‌شود.

ضایعات در لب‌های فوقانی و بویژه سگمان آپیکال (ریه شایع‌تر و شدیدتر است و عمدتاً در افراد سیگاری (بدون کمبود α1-آنتی‌تریپسین) رخ می‌دهد.

۲) آمفیزم پان لبولار یا پان آسینار:

در این نوع، اتساع در همه بخش‌های پروگزیمال و دیستال آسینی (از برونشیول تنفسی تا آلوئول‌ها) مشهود است. آمفیزم پان آسینار، غالباً در لب‌های تمثانی (ریه شایع‌تر بوده و در کمبود α1-آنتی‌تریپسین رخ می‌دهد.

۳) آمفیزم دیستال آسینار یا پاراسپتال:

در این نوع آمفیزم، قسمت دیستال آسینی‌ها (آلوئول‌ها) درگیرند و قسمت‌های پروگزیمال طبیعی‌اند. این نوع آمفیزم در مجاورت پلور، نواهی فیبروز و یا آتلکتازی بجهود می‌آید و در قسمت

فوقانی ریه شدیدتر است. گاه آلوئول‌های دیلاته، ساختارهای کیستیک و بزرگ به نام بول (bullae) ایجاد می‌کنند که بداخل پلور پاره شده و زمینه‌ساز پنوموتوراکس خودبفودی در جوانان می‌شود. علت این نوع آمفیزم نامشخص است و اغلب در بالغین جوان با پنوموتوراکس خودبفودی مورد توجه است.

۴) آمفیزم نامنظم (Irregular):

به علت گرفتاری نامنظم آسینی‌ها ایجاد می‌شود و همیشه مرتبط با استکار بهبود یافته‌ی یک بیماری التهابی بوده و علامت بالینی خاصی ایجاد نمی‌کنند. آمفیزم نامنظم شایع‌ترین نوع آمفیزم است. نکته: شایع‌ترین نوع آمفیزم مرتبط با سیگار، آمفیزم سنتری لبولار است.

علائم: اولین علامت تنگی نفس است. قفسه سینه شبکه‌ای (barrel-chest)، Pink puffer (هایپرورتیلیاسیون) و blue bloater (سیانوتیک)

پاتوژنز آمفیزم: التهاب و آسیب ریه در اثر استنشاق دود سیگار و سایر ذرات مضر در افراد مستعد از نظر ژنتیکی. فاکتورهای موثر در پیشرفت آمفیزم:

۱. سلول‌ها و واسطه‌های التهابی
۲. عدم تعادل پروتئاز، آنتی‌پروتئاز (نقص ژنتیکی کمبود α1AT مستعد آمفیزم بوده که با مصرف سیگار تشدید می‌شود).
۳. استرس اکسیداتیو (در اثر سیگار و ذرات استنشاقی)
۴. عفونت راه هوایی

مورفولوژی آمفیزم: تخریب دیواره‌های آلوئولی بدون

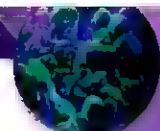
فیبروز که سبب ایجاد فضاهای بزرگ هوایی می‌شود. از بین رفتن بافت الاستیک دیواره‌های آلوئولی اطراف منجر به کلاپس مجاری حین بازدم می‌شود (عامل انسداد مزمن جریان هوای دیستال)

برونشیت مزمن

به صورت بالینی به شکل سرفه خلط‌دار پایدار به مدت حداقل ۳ ماه در سال (متوالی یا غیرمتوالی) به مدت حداقل دو سال متوالی تعریف می‌شود.

در برونشیت ساده (Simple)، الگوی شایع، افزایش ترشح موکوس از راه‌های هوایی بزرگ است ولی انسداد جریان هوا وجود ندارد.

پاتوژنز: ترشح بیش از حد موکوس با شروع از مجاری هوایی بزرگ.



در بررسی مورفولوژی، مهمترین یافته ماکروسکوپیک، انسداد برونش و پرونشیول توسط پلاک های موکوسی سفت و غلیظ یا Mucus plug است.

در بررسی میکروسکوپیک Mucus plug، به همراه حلقه های اپی تلیوم ریزش یافته به صورت مارپیچ کورشمن (curshmann spiral) دیده می شود. به علاوه کریستالوئیدهای مشتق از پروتئین های اتوزینوفیل به نام کریستال های شارکوت - لیدن (charcot-leyden) دیده می شود.

سایر یافته عبارتند از: افزایش ضخامت دیوار همجاری هوایی، ادم، ارتشاح سلول های التهابی با ارجمیت اتوزینوفیل و ماست سل، افزایش غدد زیرمخاطی و هیپرتروفی سلول های عضله صاف، افزایش عروق زیر مخاط و فیبروز زیر غشای پایه که به این تغییرات ساختمانی، airway remodeling گفته می شود.

◆ انواع آسم:

الف) آتوپیک (کلاسیک): واکنش افزایش حساسیت نوع یک (وابسته به IgE): شروع در کودکی، سابقه خانودگی مثبت آتویی و یا آسم، اغلب سابقه ریئیت آلرژیک، کهیر یا اگزما، شروع حملات به دنبال آلرژن ها (گردو، غبار، گرده گیاه و غذا و...)، تست پوستی مثبت، تشخیص با تست های جذب سرمی رادیو آلرژن (RAST) ← شناسایی IgE برای آلرژن های اختصاصی.

ب) آسم غیر آتوپیک: فقدان حساسیت به آلرژن، تست های پوستی منفی، تاریخچه فامیلی کمتر مثبت، علل احتمالی عفونت ویروسی تنفسی یا استنشاق آلوده کننده هوا.

ج) آسم دارویی: مهمترین آن اسپرین

د) آسم شغلی: مواجهه با مواد شیمیایی یا بخارات یا غبارات ارگانیک و شیمیایی

شکل کلاسیک آسم آتوپیک: واکنش بیش از حد TH2 ← تولید IL4، IL5 و IL13 ← تحریک تولید IgE و تحریک اتوزینوفیل ها + تحریک تولید موکوس ← IgE بر روی ماست سل + مواجهه با آلرژن ۱. واکنش فاز اولیه فوری با غلبه انقباض برونش، افزایش تولید موکوس و اتساع عروقی به دلیل واسطه های آزاد شده از ماست سل مثل هیستامین ۲. سپس واکنش فاز تأخیری (یک واکنش التهابی): تولید کموکاین توسط سلول های اپی تلیالی ← تحریک TH2، اتوزینوفیل و سایر لکوسیت ها ۳. نهایتاً remodeling راه هوایی به دلیل حملات مکرر التهابی.

علت: مهمترین آن سیگار و سایر آلوده کننده های هوایی مثل SO2 و NO2 (شهرهای آلوده) موجب التهاب و هایپرتروفی غدد موکوسی می شوند.

نکته: برخلاف آسم اتوزینوفیل در ارتشاح التهابی وجود ندارد.

یافته های پاتولوژیک:

هیپرتروفی (بزرگی) غدد مدرشمه موکوس وجود دارد که با شاخصی به نام Reid index سنجیده می شود (که عبارت از نسبت ضخامت غدد زیرمخاطی به ضخامت دیواره برونش است) این اندکس در شرایط طبیعی 0.4 است و در برونشیت مزمن افزایش می یابد.

ادم و ارتشاح سلول های التهابی عمدتاً ماکروفاژ و لنفوسیت (T cell) در مخاط برونش دیده می شود. (ارتشاح اتوزینوفیل دیده نمی شود)

برونشبولیت مزمن (بیماری مجاری هوایی کوچک): متاپلازی سلول گابلت، تشکیل توبی های موکوسی (mucus plug)، التهاب و فیبروز در راه های هوایی کوچک دیده می شود و گاه با ایجاد فیبروز پری برونشیولار منجر به ایجاد برونشبولیت انسدادی می شود. ضایعه در افراد سیگاری شایع است. آمفیژم همزمان نیز شایع است. در موارد شدید راه هوایی به طور کامل در نتیجه فیبروز محو می شود (برونشبولیت ابلتران).

آسم

- واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I (با واسطه IgE) است.
- بیماری التهابی مزمن مجاری هوایی با حملات راجعه خس خس، تنگی نفس، فشار در قفسه سینه و سرفه خصوصاً در شب ها یا اوایل صبح

پاتوژنز: عوامل اصلی پیشرفت آسم: استعداد ژنتیکی به افزایش واکنش پذیری نوع I (آتویی)، التهاب حاد و مزمن راه هوایی، افزایش پاسخ برونش ها به انواع محرک ها.

اختلالات تحدیدی (Restrictive) راه‌های هوایی

اختلالات مزمن تحدیدی ریه

(بیماری‌های منتشر بینابینی ریه)

شامل انواع متنوعی از بیماری‌هاست که به صورت فیروز ریوی دوطرفه و اغلب تکه تکه در دیواره آئول‌ها مشخص می‌شوند. شاه علامت این بیماری‌ها کاهش کمپلانس ریه‌ها است. (Stiff lung) در این بیماران FVC کاهش یافته است و جریان هوای بازدمی طبیعی است یا متناسب با آن کاهش یافته است. بنابراین نسبت $FEV1/FVC$ طبیعی باقی می‌ماند. نمای رادیوگرافی: ندول‌های کوچک، خطوط نامنظم با سایه‌های ground glass (شیشه مات). مراحل پیشرفته بیماری‌ها به علت اسکار و تخریب بافت ریه به شکل نمای honey comb از یکدیگر غیر قابل افتراق هستند.

◆ فیروز ایدیوپاتیک ریوی (IPF) یا آلوئولیت فیروزان کریپتوژنیک

بیماری ریوی با علت ناشناخته به صورت فیروز بینابینی تکه تکه اما دو طرفه و پیشرونده است. نمای بافت شناسی و رادیولوژیک فیروز (به نام UIP) جهت تشخیص IPF ضروری است.

نمای گرافی به صورت فیروز قاعده‌ای و ساب پلورال، نمای شبکه‌ای و نمای honey comb می‌باشد.

نکته: قبل از به کار بردن لفظ ایدیوپاتیک باید علل شناخته شده و ثانویه فیروز ریوی رد شود.

IPF بیماری تحدیدی اصلی ریه است. در مردان شایعتر از زنان بوده و سن شایع بیماری بالای ۵۰ سال است.

پاتوژنز: در اثر آسیب مکرر و ترمیم ناقص آئولولی در افراد مستعد ژنتیکی.

در بررسی ماکروسکوپی ریه: فیروز سفید رنگ و با قوام لاستیکی، در لوب‌های تحتانی و عمدتاً در سیتوم بین لوبولی و ساب‌پلورال شایع‌تر بوده و به علت کشیدگی اسکار نمایی شبیه قله سنگ (Cobblestone) ایجاد می‌کند.

برونشکتازی

عبارت است از اتساع غیر قابل برگشت مجاری تنفسی در اثر تخریب التهابی بافت پشتیبانی کننده عضلانی و الاستیک، معمولاً ناشی از عفونت‌های نکرروزان مزمن یا انسداد است.

عوامل مستعد کننده:

۱- **انسداد برونش:** تومور و جسم خارجی (منجر به برونشکتازی لوکالیزه می‌شود)

۲- **بیماری‌های مادرزادی یا ارثی:** فیروز کیستیک، سندرم کارتازنر یا سندرم مژک‌های غیرمتحرک (یک بیماری AR با عقیمی در مردان و سایتوس اینورسوس) که منجر به برونشکتازی منتشر می‌شوند.

۳- **پنومونی نکرروزان:** (استاف اورئوس، کلبسیلا، سل و سیاه سرفه و عفونت‌های ویروسی مانند سرخک و آدنوویروس) در پاتوژنز برونشکتازی دو روند اصلی انسداد و عفونت مزمن پایدار (Mixed flora) مطرح می‌باشند.

بهترین روش تصویربرداری HRCT است.

علائم: سرفه با دفع مقدار زیاد خلط چرکی + هموپتیزی

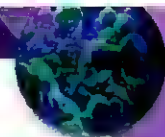
نکته: در برونشکتازی معمولاً لوب‌های تمثانی ریه به صورت دو طرفه گرفتار می‌شوند. به ویژه آنهایی که مسیر عبور هوا عمودی است.

در موارد فعال تغییرات میکروسکوپی عبارتند از:

اتساع مجاری هوایی، اگرودای التهابی شدید حاد و مزمن دیواره برونش و برونشیول، ریزش اپی تلیوم که منجر به زخم‌های وسیع شده.

نکته: گاه نکرروز و تخریب مجاری هوایی منجر به ایجاد آبسه ریوی می‌شوند.

در موارد مزمن و ترمیم یافته: اتساع غیرطبیعی مجاری، فیروز دیواره برونش (اسکار غیرطبیعی) و فیروز پری برونشیال.



◆ پنوموکونیوز:

یک بیماری غیر نئوپلاستیک به علت وجود ذرات آلی و غیر آلی است و سه مورد از شایعترین آنها تماس با غبارات معدنی شامل زغال سنگ، سیلیس و آزبست است که عمدتاً مواجهه شغلی است. سلول‌هایی که نقش اساسی در آغاز التهاب و آسیب ریوی و ادامه فیبروز ریوی اعمال می‌کند، **ماکروفاژهای آلوئولی** هستند. بلع ذرات توسط ماکروفاژ ← تولید سایتوکاین‌های التهابی ← پاسخ التهابی ← نهایتاً تکثیر فیبروبلاستی و رسوب کلاژن. مصرف سیگار تأثیر تمام ذرات معدنی استنشاقی را **تشدید** می‌کند و بخصوص در مورد آزبست این اثر قویتر از سایرین می‌باشد.

(۱) پنوموکونیوز کارگران معادن زغال سنگ (CWP)

از نظر علائم و مورفولوژی طیفی از علائم در CWP دیده می‌شود که عبارتند از:

الف) آندراکوز ریوی بدون علامت: خفیف‌ترین ضایعه ریوی ناشی از زغال سنگ یا افراد ساکن شهرها است. ذرات کربن استنشاقی توسط ماکروفاژهای آلوئولی یا بینابینی بلع شده، سپس این ماده در بافت همبند مجاور عروق لنفاوی یا در عقده‌های لنفاوی تجمع می‌یابد. (پیگمان سیاه بدون ایجاد واکنش سلولی تجمع می‌یابد)

ب) پنوموکونیوز ساده کارکنان زغال سنگ (CWP): با

تجمعات ماکروفاژهای حاوی ذرات ذغالی به صورت ماکول و یا تجمعات ماکروفاژی در شبکه‌ای ظریف از رشته‌های کلاژن به صورت ندول مشخص می‌شود. ولی اختلال عملکرد ریوی روی نمی‌دهد یا خفیف است.

ضایعات در ریه منتشر بوده ولی بیشتر **لوب‌های فوقانی و سگمان‌های فوقانی** لوب‌های تحتانی درگیر هستند.

ج) Complicated CWP یا همراه با فیبروز وسیع

پیش‌رونده (PMF): به دنبال اتصال ندول‌های ذغال سنگ رخ می‌دهد و مشخصه آن **اسکارهای بسیار تیره (شامل کلاژن متراکم و پیگمان)** است که قطر بزرگتر از ۲ سانتی‌متر دارند. در این افراد به علت ایجاد فیبروز گسترده ریوی **اختلال عملکرد ریوی**، هیپرتانسیون پولمونر و کورپولمونال رخ می‌دهد.

نکته: CWP عارضه‌دار تمایل به پیشرفت دارد (حتی بدون تماس مجدد) ولی احتمال وقوع کارسینوم برونکونیک افزایش ندارد. (برخلاف آزیستوز وسیلیکوز)

نمای میکروسکوپ مشخصه IPF:

در بررسی میکروسکوپی:

۱. الگوی فیبروز منتشر بینابینی یا UIP

(پنومونیت بینابینی معمول) مشخصه آن است و هالمارک اصلی UIP فیبروز بینابینی لکه‌ای (patchy) **ناهمگون یا هتروژن** از نظر زمانی و شدت است.

۲. **کانون‌های فیبروبلاستی** (ناشی از پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها) در مراحل اولیه دیده می‌شود و با گذشت زمان کلاژن بیشتر و سلول‌ها کمتر می‌شود.

ناهمگونی زمانی (Temporal heterogeneity) که وجود همزمان ضایعات مراحل ابتدایی و مراحل دیررس است، کاملاً نمادین است.

۳. نهایتاً پیشرفت فیبروز، منجر به کلاپس جدار آلوئول و تشکیل فضاهای کیستیک مفروش از پنوموسیت‌های تیپ II می‌شود که **نمای کندوی عسل** را ایجاد می‌کند (Honey comb Fibrosis)

۴. **التهاب بینابینی معمول Patchy** (تکه‌ای) بوده و شامل اغلب لنفوسیت با تعداد کمی پلاسماسل می‌باشد.

۵. تغییرات ثانویه فشار خون ریوی به علت فیبروز اینتیما ضخیم شدن مدیای شریان ریوی، اغلب دیده می‌شود.

علل احتمالی مطرح شده IPF: جهش MUC5B، ژن سورفاکتانت، فعال شدن بیش از حد TGF-β

◆ پنومونی بینابینی غیر اختصاصی (NSIP):

- بیماری مزمن دو طرفه با علت ناشناخته است.
- با اختلالات کلاژن - واسکولار مثل روماتوئید آرتریت مرتبط است و پروگنوز بهتری نسبت به IPF دارد.
- **برخلاف IPF**، التهاب مزمن یا فیبروز بینابینی تکه تکه (Patchy) اما به صورت یک دست و همگن در مناطق درگیر دیده می‌شود.

◆ پنومونی ارگانیزه کریپتوژنیک (COP):

در بررسی میکروسکوپی، **توبی‌های پولیپوئید** از بافت همبندی شل و سازمان یافته در مجرای آلوئولی، آلوئول و برونشیول‌ها دیده می‌شود. گاهی بهبود خودبخود وجود دارد اما اغلب درمان با استروئید خوراکی مورد نیاز است.

۲) سیلیکوز (Silicosis)

شایعترین بیماری شغلی مزمن در جهان است. سیلیس دارای دو فرم کریستال و آمورف است و فرم کریستال سمی‌ترین و فیبروزترین نوع آن است. از بین انواع کریستالی، کوارتز بیشترین نقش را در ایجاد سیلیکوز به عهده دارد. شغل‌های با خطر بیشتر کار با ماسه و معادن سنگ است.

در بررسی ماکروسکوپی، در مراحل اولیه ندول‌های سیلیسی کوچک، متعدد و به سختی قابل لمس در لوب‌های فوقانی ریه دیده می‌شود.

۳) بیماری‌های مرتبط با آربست (پنبه نسوز):

۱. آربستور (فیبروزپارانشیم بینابینی ریوی)
۲. پلاک‌های فیبروزه موضعی یا فیبروز منتشر در پلور
۳. پلورال افیوژن (سروزی یا خونی)
۴. کارسینوم برونکوژنیک
۵. مزوتلیومای بدخیم پلور و صفاق
۶. کارسینوم حنجره

در بررسی مورفولوژی آربستور برخلاف CWP و

سیلیکوز، در لوب‌های تحتانی و ساب‌پلورال آغاز شده اما در جریان پیشرفت به سمت فیبروز به لوب‌های میانی و فوقانی پیشرفت می‌کند. مشخصه آربستور فیبروز بینابینی منتشر ریوی که ویژگی اختصاصی آن وجود اجسام آربست است. اجسام آربست، از الیاف آربست پوشیده شده با پروتئین حاوی آهن (مشتق از فریتین فاگوسیت‌ها) تشکیل شده است که نمای دانه تسبیحی یا دوکی قهوه‌ای - طلایی با مرکز شفاف دارند. در نهایت به دلیل فیبروز منتشر نمای honey-comb ایجاد می‌شود و همزمان فیبروز پلور احشایی رخ می‌دهد

در بررسی میکروسکوپی ندول سیلیکوزی، رشته‌های کلاژن هیالینیزه شده‌ای هستند که به صورت متحدالمرکز قرار گرفته و ناحیه‌ی بیشکل مرکزی را احاطه می‌کنند. ظاهر گردبادی (Whorled) رشته‌های کلاژن مشخص‌ترین یافته در سیلیکوز است.

در میکروسکوپ پولاریزه، ذرات سیلیس با انکسار مضاعف در مرکز ندول‌ها یافت می‌شوند. در مراحل پیشرفته، ندول‌ها به صورت اسکارهای سفت کلاژنی به هم متصل شده و به سمت PME می‌رود. الگوی honey comb در مراحل انتهایی ممکن است.

پلاک‌های فیبروتیک پلور (شایعترین تظاهر مواجهه با آربست) پلاک‌های با حدود مشخص متشکل از کلاژن متراکم و اغلب کلسیم می‌باشند. عمدتاً در سطوح قدامی و خلفی - جانبی پلور پاریتال و بر روی گنبد دیافراگم تشکیل می‌شوند و فاقد اجسام آربست می‌باشند. پلاک‌های جنبی معمولاً بدون علامت هستند.

آربستوز از نظر بالینی از سایر بیماری‌های بینابینی مزمن ریوی قابل افتراق نمی‌باشد (تنگی نفس پیش‌رونده با سرفه و خلط فراوان که در نهایت به سمت کولپومونل و هایپرنتشن ریوی ختم می‌شود)

نکته: کشیدن همزمان سیگار به همراه تماس با آربست، خطر کارسینوم برونکوژنیک را به شدت می‌افزاید ولی بر مزوتلیوما تأثیری ندارد.

گاه ضایعات فیبروتیک در پلور و غدد لنفی ناف ریه بیشتر تشکیل می‌شوند. صفحات نازکی از کلسیفیکاسیون در غدد لنفاوی، در رادیولوژی نمایی شبیه پوست تخم‌مرغ (eggs shell) را ایجاد می‌کند.

چند نکته:

- ✓ نمای ویژه گرافی: ندولاریتی ظریف در نواحی فوقانی ریه
- ✓ سیلیکوز می‌تواند تا مرحله‌ی PMF (فیبروز وسیع ریه) پیشرفت کند ولی اغلب بیماران تا اواخر بیماری (PMF) بدون علامت می‌مانند.
- ✓ در بیماران مبتلا به سیلیکوز خطر شعله‌ور شدن بیماری سل بیشتر است (به دلیل تضعیف سیستم ایمنی سلولی) که ندول‌های سیلیسی - سلی حاوی مرکز پنی‌ری می‌باشند.
- ✓ سیلیکای کریستالی، خطر کارسینوم برونکوژنیک را افزایش می‌دهد.

بیماری‌های گرانولوماتوز

۱) سارکوئیدوز

اختلالی گرانولوماتو با درگیری چندین ارگان است که تظاهر اصلی آن لنفادنوپاتی دوطرفه ناف ریه یا درگیری ریه یا هر دو می‌باشد. از ویژگی‌های خاص بیماری اینکه در زیر ۴۰ سال رخ داده و در افراد غیرسیگاری شیوع بیشتری دارد.

پاتوژنز: اختلال تنظیم ایمنی در افراد مستعد ژنتیکی و مواجهه با عوامل خاص محیطی.

یافته‌های ایمونولوژیک در سارکوئیدوز عبارتند از:

اختلالات ایمنی در سارکوئیدوز مطرح کننده‌ی وجود پاسخ ایمنی سلولی به یک آنتی‌ژن ناشناخته است که سلول اصلی محرک

سلول‌های TCD4 مثبت یا T-helper می‌باشند:

- تجمع داخل آلتولی و بینایی سلول‌های TH1CD4+ و کاهش سلول‌های T محیطی
 - تکثیر الیگوکلونال سلول‌های TH1CD4+ داخل ریه
 - افزایش سایتوکاین‌های TH1 مثل IL2 و TNF γ
 - آنژی به تست پوستی کاندیدا یا PPD (به علت فراخوانی سلول‌های CD4+ به ریه و کاهش آنها در محیط)
 - هیپرگاماگلوبولینمی پلی کلونال.
 - ارتباط با HLA-A1 و HLA-B8
- نقش عوامل ژنتیک به علت تجمع خانوادگی و نژادی بیماری است.

مورفولوژی :

۱. نمای تشخیصی بافتشناسی سارکوئیدوز گرانولوم

اپیتلیوئید غیرنکروزان می‌باشد به صورت تجمع مشخص و مترکم هیستوسیت‌های اپیتلیوئید است که بوسیله‌ی ناحیه خارجی غنی از سلول‌های T CD4+ احاطه می‌شود. اوایل بیماری محیط گرانولوم بوسیله لایه‌ی نازک فیبروبلاست‌های لایه لایه احاطه شده و با گذشت زمان با رسوب کلاژن، کل گرانولوم به وسیله‌ی تشکیل اسکار هیالینزه جایگزین می‌شود. گاه سلول‌های ژانت چندهسته‌ای پراکنده دیده می‌شود.

۲. دو ویژگی مهم دیگر:

الف) اجسام شوومن (اجسام سخت لایه لایه از کلسیم و پروتئین) ب) اجسام آستروئید (اینکلوژیون ستاره‌های شکل در داخل سلول‌های ژانت) ← که این ویژگی‌ها غیراختصاصی بوده و برای تشخیص الزامی نمی‌باشند.

• درگیری ریه: گرانولوم‌ها غالباً در بافت بینابینی و عمدتاً بافت همبندی اطراف برونشیول‌ها، سیاهرگ‌های ریوی و در پلور رخ می‌دهند (توزیع لنفانژتیک)

• نکته: مایع شستشوی برونکوآلوتولار حاوی تعداد فراوان سلول CD4 + T می‌باشد.

نهایتاً فیبروز منتشر بینابینی ریوی و نمای honey - comb ایجاد می‌شود.

• گره‌های لنفاوی ناف ریه و اطراف تراشه: ۷۵- ۹۰٪ درگیری بدون درد با قوام سخت و الاستیک - حاوی گرانولوم اپیتلیوئید غیرنکروزان که برخلاف سل گره‌های لنفاوی به هم نمی‌چسبند و زخمی نمی‌شوند.

• درگیری پوستی: حدود ۲۵٪ بیماران، شاه‌علامت سارکوئیدوز حاد اریتم ندوزوم است (ندول‌های برجسته، قرمز و دردناک روی قدام پاها که در بررسی میکروسکوپی گرانولوم نادر است). در سارکوئیدوز پوستی ندول‌های مشخص بدون درد زیر جلدی ایجاد شده که از گرانولوم‌های متعدد غیرپیری تشکیل می‌شود.

• گرفتاری چشمی و غدد اشکی: یک پنجم تا ۵۰٪ به صورت ایریتیس و ایریدوسیکلیت، درگیری یووا خلفی به صورت کوروئیدیت، رتینیت و درگیری عصب اپتیک سندرم سیکا ← درگیری چشم همراه با التهاب غدد اشکی و توقف ریزش اشک.

سندرم میکولیز ← درگیری توام چشم و غدد پاروتید (خشکی دهان)

• طحال و کبد: درگیری شایع است.

نکات:

۱. هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری در سارکوئیدوز به علت تخریب استخوان نمی‌باشد، بلکه ناشی از جذب کلسیم ثانویه به تولید ویتامین D فعال توسط ماکروفاژهای داخل گرانولوم می‌باشد.
۲. به دلیل امکان وقوع گرانولوم‌های غیرپیری در سایر بیماری‌ها مثل عفونت‌هایی مختلف قارچی و باکتریایی یا بریلیوز ← تشخیص سارکوئیدوز با رد کردن سایر علل است.

۲) پنومونی ازدیاد حساسیتی

بیماری التهابی با واسطه‌ی ایمنی که در غلاف آسم که کانون آسیب در برونش‌ها است، این بیماری عمدتاً در آلرژیک رخ می‌دهد. (آلرژیک آلرژیک هم گفته می‌شود). اغلب یک بیماری شغلی محسوب می‌شود.

به علت تخریب آلرژیک‌ها، درگیری به صورت بیماری تحدیدی ریوی با کاهش ظرفیت انتشار، کاهش کمپلانس و کاهش حجم کل ریه مشخص می‌شود.

علائم بالینی: این بیماری به شکل یک واکنش هاد همراه با تب، سرفه و تنگی نفس ۴-۸ ساعت پس از برخورد با آنتی ژن (یونجه کپک زده، کبوتر، صنایع شیمیایی) و یا به صورت بیماری مزمن با شروع تدریجی بروز می‌یابد.

برخی شواهد که بر دخالت سیستم ایمنی در ایجاد hypersensitivity pneumonitis تاکید می‌کنند عبارتند از:

- ✓ ارتشاح سلول‌های T CD4+ و CD8+ در مایع BAL (برونکوالوئالار لواز) در مراحل اولیه. (ارتشاح آلرژیک و آلرژیک‌فیل و آلرژیک‌فیل فون محیطی دیده نمی‌شود).

- ✓ وجود آنتی‌بادی اختصاصی در سرم بیماران علیه آنتی‌ژن مهاجم و رسوب کمپلمان و ایمونوگلوبولین در جدار رگ، ازدیاد حساسیت تیپ III را تایید می‌کند. افزایش IgE دیده نمی‌شود.
- ✓ وجود گرانولوم غیرکارزینیفیک در اطراف برونشیول در ۶۰٪ بیماران که ازدیاد حساسیت تیپ IV را نشان می‌دهد. (در مراحل پیشرفته)

نمای میکروسکوپی پنومونیت ازدیاد حساسیتی

۱. ارتشاح تک‌های سلول‌های تک هسته‌ای در بافت بینابینی ریه که در اطراف برونشیول‌ها شدیدتر است. (لنفوسیت‌ها سلول غالب هستند ولی ماکروفاژ ایپ‌تلیوئید و پلاسماسل هم حضور داشته)

۲. Loose/Poorly formed granuloma و بدون نکروز در اطراف برونشیول‌ها.

۳. در موارد مزمن پیشرفته فیبروز بینابینی منتشر دوطرفه با ارجحیت لوب فوقانی

بیماری‌های بینابینی مرتبط با سیگار

سیگار کشیدن علاوه بر COPD با بیماری‌های بینابینی یا تحدیدی ریه شامل DIP (پنومونی بینابینی Desquamative) و برونشیهولیت تلفسی نیز همراه است.

DIP پروگنوز خوبی داشته و به قطع سیگار و مصرف کورتیکواستروئید پاسخ عالی می‌دهد.

نمای بافت شناسی DIP:

تجمع ماکروفاژ حاوی پیگمان قهوه‌ای تیره (ماکروفاژهای

سیگاری) (مهمترین) Smoker's macrophages

سایر ویژگی‌های بافت شناسی DIP عبارت است از:

۱. ضخیم شدن سیتهای آلرژیک به واسطه ارتشاح التهابی مختصر (عمدتاً لنفوسیت)
۲. فیبروز بینابینی خفیف

برونشیهولیت تلفسی نیز نمای مشابه با DIP دارد ولی توزیع آن متمرکز بر برونشیهول است (توزیع bronchiolocentric)

بیماری‌های ریوی با منشأ عروقی

هیپر تانسیون پولمونری

بدون توجه به اتیولوژی آن با موارد زیر همراهی دارد:

۱. هیپرتروپی مدیای شریان‌های عضلانی و الاستیک و فیبروز اینتیمای
۲. آترواسکلروز شریان ریوی (وجود آتروم در موارد شدید)
۳. هیپرتروپی بطن راست
۴. تجمع مویرگ‌ها به صورت کلافه که مجرای سرخرگ‌های کوچک را متسع کرده و با نازک کردن دیواره آنها منجر به ضایعات شبکه‌ای شکل (پلکسی فرم) می‌شود.
- وجود ترومبوز ارگانیزه شده به نفع آمبولی راجعه است.
- وجود فیبروز منتشر ریوی مطرح کننده آمفیوزم یا برونشیهولیت به عنوان اتیولوژی است.

طبق تعریف: افزایش فشارخون ریوی $\leq 25\text{mmHg}$ در زمان استراحت.

طبقه‌بندی WHO برای هایپر تانسیون پولمونری به صورت ۵ گروه:

۱. به علت ارثی یا بیماری اولیه عروقی
۲. به علت بیماری سمت چپ قلب
۳. به علت بیماری ریوی و یا هایپوکسی
۴. به علت ترومبوز آمبولی مزمن
۵. مکانیسم‌های ناشناخته یا چند عاملی

• **وضعیت قلبی عروقی:** در صورت وجود بیماری قلبی عروقی زمینه‌ای مثل نارسایی احتقانی قلب، آمبولی منجر به انفارکتوس می‌شود و هر چه انسداد محیطی‌تر باشد احتمال انفارکتوس افزایش می‌یابد.

نکته: اغلب (۷۵٪) انفارکتوس‌ها در لوب تحتانی ریه رخ می‌دهد و عمدتاً متعدد هستند و اغلب **گوه‌ای شکل (wedge-shaped)** می‌باشند که قاعده آن در سطح پلور و راس آن به سمت ناف ریه است و از نوع **انفارکت هموراژیک** می‌باشد.

نکته: علامت اصلی انفارکتوس تازه در بافت‌شناسی، **نکروز انعقادی هموراژیک** ریه در ناحیه خونریزی است. (به رنگ قرمز آبی)

با گذشت زمان بافت فیبروز در حاشیه‌ی ضایعه به صورت خاکستری-سفید ایجاد می‌شود و در نهایت کل محل به اسکار تبدیل می‌گردد.

پنومونی‌های حاد اکتسابی از جامعه

CAP: پنومونی‌های باکتریال اکتسابی از جامعه

دو الگوی توزیع آناتومیک دارد:

الگوی پنومونی لوبر (بیشتر در لوب‌های تحتانی و یا لوب میانی راست) و برونکوپنومونی (به صورت توزیع لکه‌ای در بیش از یک لوب) دیده می‌شود

Consolidation: به معنی سفت شدن ریه‌ها به علت جایگزینی هوا با اگزودا در آلوئول‌های ریه است. **تراکم تکه تکه ریه مشفصه** برونکوپنومونی است در حالی که تراکم بخش بزرگی از یک لوب یا تمام یک لوب مطرح کننده پنومونی لوبار است.

پاتوژن‌ها شایعترین علل: بیماری بینابینی یا انسدادی مزمن ریه (گروه ۳)، بیماری قلبی مادرزادی یا اکتسابی (گروه ۲)، ترومبوآمبولی راجعه (گروه ۴)، بیماری خودایمنی (گروه ۱)، آپنه انسدادی خواب (گروه ۳)

موارد ایدیوپاتیک (بدون علت) ← عمدتاً ژنتیکی ← جهش BMPR2

سندرم گودپاسچر

در این سندرم آنتی‌بادی ضد کلاژن ۴ که در غشای پایه گلوامرول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی وجود دارند، اتفاق می‌افتد. بر اثر واکنش افزایش حساسیتی نوع ۲ تولید می‌شود.

✓ علایم درگیری ریوی شامل **پنومونیت بینابینی فونریزی** **دهنده نکروزان** است. در سیگاری‌ها شایعتر است.

✓ علایم درگیری کلیوی شامل **گلوامرولونفریت Crescentic** یا **سریعا پیشرونده (RPGN)** می‌باشد.

در بیوپسی کلیه، رسوب فطی ایمونوگلوبولین (معمولاً IgG) شاه علامت تشخیص سندرم گودپاسچر است که گاه در طول تیغه‌های آلوئولی هم دیده می‌شود.

مورفولوژی سندرم گودپاسچر در ریه:

ریه‌ها در ظاهر سنگین و با مناطق تراکم قرمز-قهوه‌ای است. نمای بافت‌شناسی، **فونریزی منتشر آلوئولی (DAH)** می‌باشد. به صورت، نکروز موضعی دیواره‌های آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی، ضخیم شدن فیبروزه تیغه‌های آلوئولی و هایپرتروفی پنوموسیت تیپ II دیده می‌شود. به دنبال حملات خونریزی رسوب **هموسیدرین** فراوان دیده می‌شود.

آمبولی و انفارکتوس ریوی

بیش از ۹۵٪ آمبولی‌های ریوی از وریدهای عمقی اندام تحتانی منشأ می‌گیرند. علائم بالینی و مورفولوژیک آمبولی ریه به دو عامل: (۱) اندازه آمبولی و (۲) وضعیت قلبی به ریوی بیمار بستگی دارد:

• **اندازه آمبولی:** آمبولی‌های کوچکتر (که شایع‌ترند)، در شریان‌های بولمونر کوچک و متوسط گیر افتاده و در صورت سلامت جریان خون برونشی، آزار چندانی به بافت ریه نخواهد رسید. آمبولی‌های بزرگ شریان اصلی یا محل دو شاخه شدن آن (**آمبولی زینی شکل**) را مسدود و منجر به هیپوکسی و نارسایی حاد قلب راست می‌شود.

عارضه مهم سوء مصرف مواد داخل وریدی است. با آبسه ریه (کایتاسیون) و آمپیم همراهی بالایی دارد.

• **کلبسیلا پنومونیه** شایعترین عامل پنومونی باکتریایی گرم منفی است. خلط ژلاتینی و غلیظ می‌دهد (به دلیل کپسول پلی ساکاریدی چسبناک). در الکی‌های مزمن شایع‌تر است.

• **لژیونلا پنوموفیلا** بیماری لژیونر (با درگیری دستگاه تنفسی تحتانی) و یا تب پونتیاک (با درگیری دستگاه تنفسی فوقانی) ایجاد می‌کند. انتقال از محیط آب مصنوعی یا آب آشامیدنی آلوده رخ می‌دهد. روش استاندارد طلایی تشخیص با کشت است. اما تشخیص سریع با شناسایی آنتی ژن لژیونلا در ادرار یا آزمون فلورسنت مثبت نمونه خلط انجام می‌شود. در بیماران پرخطر قلبی عروقی، بیماری کلیوی، ایمنولوژیک، دریافت پیوند شایع‌تر است.

پنومونی ویروسی اکتسابی از جامعه

شایعترین علل: آنفلوانزا A, B, RSV، آدنوویروس، رینوویروس تمامی عوامل ذکر شده عامل عفونت تنفسی فوقانی (سرماخوردگی) نیز می‌باشند

در رادیوگرافی از پنومونی باکتریال غیرقابل افتراق است. عفونت می‌تواند لکه‌ای بوده و یا تمام لوب را به صورت یک طرفه یا دو طرفه درگیر نماید.

در بافت شناسی، واکنش التهابی عمدتاً محدود به دیواره آلوئول ها است. دیواره ها پهن و ادماتو هستند و معمولاً دارای ارتشاح التهابی تک هسته ای از لنفوسیت، پلاسماسل و ماکروفاژ می‌باشند. برخلاف پنومونی باکتریایی، فضاهای آلوئولی به طور واضحی عاری از آگزودای سلولی هستند. در موارد شدید ARDS با تشکیل غشای هیالین دیده می‌شود.

علل آبسه ریه

علل مختلف آبسه ریه عبارت است از:

۱- **آسپیراسیون مواد غذایی:** اغلب آبسه منفرد و در سمت راست که راه‌های هوایی عمودی ترند، ایجاد می‌کند. معمولاً در سگمان‌های خلفی لوب فوقانی و سگمان اپیکال (apical) لوب تحتانی رخ می‌دهد (مسیر شایع)

۲- **آسپیراسیون محتویات معده**

در بررسی مورفولوژی، در یک پنومونی لوبر تمام عیار چهارمرحله دیده می‌شود:

۱) **Congestion:** ریه در ظاهر سنگین، قرمز و اسفنجی شکل است و با عروق محتقن، ارتشاح تعداد کم نوتروفیل و تعداد زیاد باکتری در آلوئول مشخص می‌شود.

۲) **Red Hepatization:** آلوئول با آگزودای فراوان مملو از نوتروفیل، فیبرین و گلبول قرمز می‌باشد و در پلور آگزودای فیبرینی یا فیبرینو پورولنت دیده می‌شود. ریه قرمز، سفت و بدون هوا شبیه بافت کبد است.

۳) **Gray Hepatization:** به علت لیز گلبول قرمز و باقی ماندن آگزودای فیبرین در داخل آلوئول این حالت دیده می‌شود. تغییر رنگ قهوه‌ای - خاکستری مشاهده می‌شود.

۴) **Resolution:** گاه هضم آنزیمی آگزودای داخل آلوئول به‌طور کامل، صورت گرفته و ساختار ریه حفظ می‌شود. آگزودا توسط ماکروفاژ بلع و جذب شده یا با رشد فیبروبلاست به داخل آن Organization صورت می‌گیرد.

★ **توجه:** در برونکوپنومونی، گرفتاری پلور شیوع کمتری دارد و در بافت‌شناسی، آگزودای چرکی غنی از نوتروفیل در برونش، برونشیول و آلوئول دیده می‌شود. ضایعات کاملاً شکل گرفته گرانولر قرمز خاکستری تا زردرنگ با حدود نامشخص است که عمدتاً دوطرفه، قاعده‌ای و در لوب‌های تحتانی قرار می‌گیرند.

شایع‌ترین علت CAP پنومونی ناشی از استرپتوکوک پنومونیه است. در بررسی اسمیر خلط رنگ شده با گرم نوتروفیل فراوان همراه با دیپلوکوک‌های گرم مثبت شبیه Lancet یا شعله شمعی شاهد خوبی برای پنومونی پنوموکوکی است.

۲ ریسک فاکتور استرپ پنومونیه:

۱- بیماری زمینه‌ای مزمن مثل CHF، دیابت و COPD

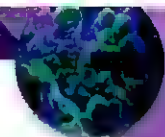
۲- نقص مادرزادی یا اکتسابی ایمنوگلوبولین و فقدان طحال

• **پنومونی سودومونایی** در نوتروپنی، سوختگی وسیع و تهویه مکانیکی و مبتلایان به فیبروز کیستیک دیده می‌شود.

از نظر میکروسکوپی ارگانیسم به دیواره عروق خونی تهاجم کرده و نکروز انعقادی پارانشیم ریه و واسکولیت سودومونایی دیده می‌شود.

• نوع کپسول دار **هموفیلوس آنفلوانزا** باعث پنومونی شدید کودکان اغلب بدنبال عفونت‌های ویروسی می‌شود شایعترین علت باکتریال تشدید COPD هم است. (دومین علت شایع موراکسلا کاتارالس است).

• **استافیلوکوک ارئوس** علت مهم پنومونی باکتریال ثانویه در کودکان و بالغین سالم بدنبال بیماری ویروسی، پنومونی بیمارستانی و



۹۵٪ موارد، ایمنی سلولی عفونت را مهار کرده، منجر به فیبروز و کلسیفیکاسیون Ghon Complex، تحت عنوان Ranke Complex می‌شود.

در بررسی میکروسکوپی، التهاب گرانولومی

کازئیفی و غیرکازئیفی در مکان‌های درگیر دیده می‌شود که شامل هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید، لنفوسیت، سلول‌های giant چند هسته‌ای و حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها می‌باشند. گرانولوم کازئیفی: مرکز گرانولار پنبه‌ای که توسط سلول‌های زانت چند هسته‌ای و هیستوسیت‌های اپیتلیوئید احاطه می‌شود

رنگ آمیزی اختصاصی (زیل نلسون) (اسید فاست) در هنگام مشاهده گرانولوم ضروری است. البته مایکوباکتریوم‌ها در مراکز ضایعات کازئیفی بزرگ به سختی یافت می‌شوند (زیرا در این مناطق PH پایین و اسیدهای چرب فراوان وجود دارد که برای رشد میکروارگانیسم‌های هوازی اجباری مایکوباکتریومی اشکال ایجاد خواهد کرد).

به‌طور ناشایع سل اولیه ممکن است در افراد با نقص ایمنی به هر دلیلی، تبدیل به سل اولیه پیشرونده شود این بیماری مشابه پنومونی باکتریال حاد بوده و با درگیری لوب‌های میانی و تحتانی، لنفادنوپاتی ناف ریه و پلورال افیوژن همراه است. تشکیل کاویتی نادر است.

نکته: در افراد HIV مثبت که $CD4 < 200/mm^3$ است ازدیاد حساسیت با واسطه سلول T رخ نداده و گرانولوم تشکیل نمی‌دهد شد. (Non reactive tuberculosis) در عوض صفحاتی از هیستوسیت‌های کف آلود غنی از مایکوباکتریوم دیده می‌شود.

سل ثانویه (Post Primary)

در فرد از قبل حساس شده، به دنبال فعال شدن مجدد ضایعات خفته اولیه به ویژه در تضعیف سیستم ایمنی میزبان ایجاد می‌شود. (همیشه در HIV با ضایعه ریوی در نظر گرفته شود)

در بررسی ماکروسکوپی، ضایعات در قله لوب فوقانی (به دیده می‌شود که احتمالاً به علت فشار بالای اکسیژن در آن جا می‌باشد. کانون‌هایی با حدود مشخص سفت، سفید - خاکستری با نکروز مرکزی دیده می‌شود. در صورت تخلیه محتویات از کانون‌های مزبور، کاویتی ایجاد می‌شود که در سل ثانویه شایع است. در بافت شناسی توپر کل‌های به هم پیوسته با نکروز مرکزی پنبه‌ای دیده می‌شود.

۳- عارضه‌ای از پنومونی‌های نکروزان: استافیلوکوک ارئوس،

استریتوکوک پیوژن، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس

۴- انسداد برونشیا: به ویژه در کارسینوم برونکونیک

۵- آمبولی سپتیک: در ترومبوفلیت سپتیک یا اندوکاردیت عفونی سمت راست قلب

۶- گسترش همتوژن: در باکتریی استافیلوکوک (آبسه‌های متعدد و در هر نقطه‌ای از ریه)

۷- باکتری‌های بی هوازی: تقریباً در تمام آبسه‌های ریوی دیده می‌شود.

ریخت شناسی آبسه: کانون چرکی (تجمع نوتروفیل و

اگزودا در بافت نکروزه) که بوسیله‌ی ارتشاح تک هسته‌ای (لنفوسیت، پلاسماسل و ماکروفاژ) و میزان متغیر اسکار فیبروزه احاطه می‌شود.

عوارض آبسه: پنوموتوراکس، آمپیم، آبسه‌ی مغزی و مننژیت

نکته: آبسه‌های ناشی از پنومونی و برونشکتازی اغلب متعدد و قاعده‌ای و به صورت منتشر پراکنده در ریه می‌باشند.

سل (TB)

پاتوژنز سل:

مایکوباکتریوم توپر کلوزیس از طریق استنشاق وارد سیستم تنفسی می‌شود. عرضه آنتی‌ژن سلی توسط ماکروفاژ-ها به T-helper-ها همراه با ترشح IL_{12} سلول‌های T-helper را به Th_1 تبدیل می‌کند که توانایی تولید اینترفرون را دارد و در نهایت این سلول‌ها باعث فعال‌سازی ماکروفاژها شده و گرانولوم ایجاد می‌شود. اگر در مرکز این گرانولوم نکروز وجود داشته باشد گرانولوم کازئیفی نام می‌گیرد.

سل اولیه

در فرد حساس نشده و بدون تماس قبلی و غالباً در ریه ایجاد می‌شود.

در بررسی ماکروسکوپی، درگیری سگمان‌های تحتانی لوب فوقانی و سگمان‌های فوقانی لوب تحتانی ریه توسط کانون‌های التهابی سفید خاکستری رنگ، به نام Ghon Focus دیده می‌شود. اغلب مرکز

ناحیه دچار نکروز پنبه‌ای (کازئوز) می‌شود. یا درناژ باسیل

مایکوباکتریوم به غدد لنفاوی رژیونال، ضایعه متشکل از Ghon

focus در پارانشیم و درگیری غدد لنفاوی را Ghon Complex

می‌نامند.

حالی که در بررسی اسمیر خلط، تعداد ارگانیسم مورد نیاز برای شناسایی میکروارگانیسم ۱۰/۰۰۰ عدد می باشد.

عفونت ریوی با قارچ های دیمورفیک

شامل هیستوپلاسما کیسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایلمیتیس و بلاستومایسس درماتیدیس می باشند، که پاسخ ایمنی سلولار با واسطه Tcell نقش مهمی در محدود کردن آنها دارد.

ضایعات تشابه زیادی با ضایعات TB دارد ولی گاهی توده های دور نافی مشابه کارسینوم برونکوژنیک می دهند.

در بررسی مورفولوژی، رنگ آمیزی نقره یا PAS (پریودیک اسید شیف) در برش بافتی به تشخیص کمک می کنند:

✓ **هیستوپلاسما،** به صورت مخمرهای گرد تا بیضی کوچک ۵-۲ میکرونی (مشابه گلبول قرمز) می باشد. تشخیص افتراقی با جسم لیشمن دارد

✓ **کوکسیدیوئیدس،** اسفرول های بدون جوانه و با جدار ضخیم به قطر ۶۰-۲۰ میکرون ایجاد می کند که حاوی اندوسپورهای فراوان هستند.

✓ **در بلاستومایسس،** اشکال مخمری بزرگتر از هیستوپلاسما بوده (۵-۲۵ میکرون) و دارای جوانه هایی با پایه پهن می باشند.

✗ **نکته:** عفونت های جلدی بلاستومایسس با ایجاد هیپرپلازی اپی تلیوم، منجر به ایجاد ضایعاتی می شود که با SCC اشتباه می شود.

عفونت در میزبان با نقص ایمنی

۱) عفونت های سیتومگالوویروس (CMV)

CMV از خانواده هرپس ویروس ها ست.

در بررسی میکروسکوپی، بزرگی سلول ها (سیتومگالی) در بخش های مختلفی دیده می شود:

✓ در ارگان های غددی ← سلول های اپی تلیال پارانشیم

✓ در مغز ← نورون ها

✓ در ریه ← ماکروفاژهای آئوتولی، اپی تلیال، آندوتلیال

✗ **(نکته:** آلودگی تمام سلول ها)

✓ در کلیه ← اپی تلیوم توبول و آندوتلیوم گلومرول

✗ **نکته:** به علت خاطره ازدیاد حساسیت قلبی، پاسخ بافتی شدید سبب احاطه کردن سریع عفونت می شود بنابراین لنفادنوپاتی شیوع کمتری خواهد داشت.

در افراد HIV+ که با مشکلات ریوی مراجعه می کنند، نیز باید به سل ثانویه توجه داشت:

در $CD4+ > 300/mm^3$: سل ثانویه معمول (گرفتاری قله ریه و تشکیل کاویتی) دیده می شود.

در $CD4+ < 200/mm^3$: تابلویی مشابه سل پیشرونده اولیه (درگیری لوب های میانی و تحتانی، لنفادنوپاتی ناف ریه بدون تشکیل کاویتی) دیده می شود.

★ **توجه:** در سل ریوی پیشرونده، درگیری حفره پلور در همه موارد دیده می شود.

گره های لنفاوی کمتر از سل اولیه درگیر می شود و همچنین ایجاد cavity (حفره) به سهولت رخ می دهد. به علاوه سل ثانویه بسیار عفونت زا می باشند (خلط حاوی باسیل فراوان است).

سل ارزنی (Miliary TB)

در سل ارزنی ریوی، میکروارگانیسم از طریق لنفاتیک ها به مجاری لنفاوی اصلی و سپس سمت راست قلب رسیده و از طریق شریان ریوی در ریه منتشر می شود، کانون های کوچک (2mm) زرد متمایل به سفید در سرتاسر پارانشیم ریه پخش می شود.

حفره پلور همیشه درگیر است و پلورال افیوژن، آمپیم یا پیلوریت انسدادی فیبروزه رخ می دهد.

لنفادنیت سلی: شایعترین فرم سل خارج ریوی است که معمولا در گردن، تک کانونی و بدون بیماری خارج غدد لنفاوی رخ می دهد (اسکروفولا)

ممکن است برخی باسیل ها از طریق ورید ریوی به قلب و از آنجا به گردش خون عمومی رسیده و منجر به ایجاد ضایعات مشابه ریه در هر ارگانی از بدن شود. (سل ارزنی سیستمیک)

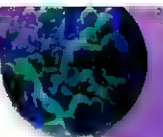
سل تک عضوی: درگیری در منتر، کلیه، آدرنال، استخوان درگیری مهره ها بیماری پات نامیده می شود.

تشخیص TB

متداول ترین روش، یافتن ارگانیسم اسید فاست در خلط یا رنگ آمیزی زیل نلسون یا رنگ آمیزی اورامین، رودامین فلورسنت است.

کشت استاندارد طلایی تشخیصی است اما نیاز به ۱۰ هفته زمان دارد. روش های جدید با ارزیابی متابولیسم مایکوباکتریوم، طی ۲ هفته نتیجه را مشخص می کنند.

برای تشخیص سریع، PCR بر روی DNA مایکوباکتریوم مفید است و می تواند ۱۰ میکروارگانیسم داخل نمونه را شناسایی کند در



در بررسی میکروسکوپی، انگزودای صورتی و کف آلود (فومی) داخل آلونول که به صورت انگزودای پشمکی (Cotton Candy) در رنگ آمیزی همتوکسیلین اتوزین (معمول) می باشد دیده می شود. رنگ آمیزی اختصاصی جهت ارگانیسم لازم است که با رنگ آمیزی نقره، فرم کیستیک میکروارگانیسم به صورت گرد یا فنهان مانند در انگزودای آلونولی دیده می شود.

نکته: حساس ترین و بهترین روش تشخیص پنوموسیستیس شناسایی میکروارگانیسم درمایع BAL یا خلط یا بیوپسی از راه برونش (TBLB) با استفاده از ایمونوفلورسنت (IF) می باشد.

۳) کاندیدایاز

در بررسی میکروسکوپی، در برش های بافتی، کاندیدا آلیکنس به صورت بلاستوکونیدی (مخمرهای جوانه زننده)، Pseudohypha (هایف های کاذب) و true hypha (هایف حقیقی) دیده می شود و هایف کاذب، معیار تشخیصی مهمتری می باشد.

برای تشخیص بهتر (رنگ آمیزی های قارچی مثل PAS و GMS (نقره متنامین گوموری) کمک کننده است.

اندوکار دیت کاندیدایی شایعترین اندوکار دیت قارچی در بیماران دارای دریچه مصنوعی یا معتادین تزریقی می باشد.

۴) کریپتوکوک تئوفورمنس

در بررسی مورفولوژی، مشاهده شکل مخمری با کپسول ضخیم و ژلاتینی بدون pseudohypha و true hypha به نفع کریپتوکوک تئوفورمنس می باشد. (برخلاف کاندیدا) در رنگ آمیزی H & E معمول، کپسول قابل رویت نبوده و به صورت یک هاله شفاف دیده می شود. کپسول در رنگ آمیزی های PAS (پریودییک اسید شیف) و جوهر هندی (Indian ink) دیده می شود. به علاوه تست آگلوتیناسیون لاتکس، به علت آنتی ژن کپسول در بیش از ۹۵٪ بیماران مثبت می شود.

سلول های آلوده شامل اپیتلیال، اندوتلیال و ماکروفاژ بسیار بزرگ بوده و پلئومورفیسم هسته ای و سلولی (تفاوت شکل و اندازه) نشان می دهند. انکلوژیون های بازوفیل داخل هسته ای با هاله ای شفاف احاطه شده و نمای شبیه چشم مغد (Owl's eye) را ایجاد می کند. گاهی انکلوژیون های بازوفیل کوچکتر نیز در سیتوپلاسم دیده می شود.

در ریه، ارتشاح سلول های تک هسته ای در بافت بینابینی، سلول های بزرگ حاوی انکلوژیون و کانون های نکروز دیده می شود که ممکن است به سمت ARDS پیشرفت نماید.

تظاهر بالینی: شایعترین علامت بالینی عفونت CMV در افراد با ایمنی مناسب، پس از دوره نوزادی، یک بیماری شبه منوکلئوز عفونی است. (به صورت تب، لنفوسیتوز آتیبیک، لنفادنوپاتی و هیپاتومگالی)

نکته: یکبار ابتلا به CMV (یا بدون علامت)، سرم فرد را تا پایان عمر مثبت نموده و ویروس در لکوسیت ها مخفی می ماند.

- عفونت CMV در نقص ایمنی در سه گروه بیشتر است:
 - ✓ دریافت کنندگان پیوند (قلب، کبد، کلیه)،
 - ✓ دریافت کنندگان پیوند آلونژنیک مغز استخوان،
 - ✓ مبتلایان به ایدز، (شایع ترین ویروس فرصت طلب در مبتلایان به ایدز CMV است).

۲) پنومونی پنوموسیستیس

توسط قارچی به نام پنوموسیستیس Jiroveci (با نام قبلی پنوموسیستیس کارینی) ایجاد می شود که امروزه جزء قارچ ها طبقه بندی می شود.

عفونت با P.Jiroveci عمدتاً محدود به ریه است و سبب ایجاد پنومونی بینابینی می شود. عمدتاً عفونت در افراد با نقص ایمنی بوجود می آید.

تظاهر تبییک به صورت تب، سرفه خشک و تنگی نفس همراه با اینفیلتراسیون دوطرفه اطراف ناف و قاعده ای ریه در گرافی می باشد.

کارسینوم پرونگوز نیک

۴ نوع عمده آن شامل آدنوکارسینوم، کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول کوچک و کارسینوم با سلول بزرگ است. کارسینوم سلول سنگفرشی و کارسینوم سلول کوچک بیشترین ارتباط را با سیگار کشیدن دارد. در حالی که شایع ترین تومور در زنان غیرسیگاری و کمتر از ۴۵ سال، آدنوکارسینوم می باشد. حداکثر سن بروز آن ۷۰-۶۰ سالگی بوده و در مردان ۲ برابر بیشتر از زنان می باشد.

ریسک فاکتورها: شامل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی می باشد.

۱. مصرف سیگار (قوی ترین)
 ۲. ترکیبات رادیواکتیو، اورانیوم
 ۳. آزیست؛ آزیست به تنهایی خطر کارسینوم ریه را ۵ برابر افزایش می دهد و در صورت همراهی با مصرف سیگار ۵۵ برابر خطر ابتلا را افزایش خواهد داد. (همراهی با سیگار شانس مزوتلیوم را افزایش نمی دهد.)
 ۴. آرسنیک (آنژیوسارکوم کبد نیز ایجاد می کند)
 ۵. کرومیوم، نیکل، کلریدوینیل
 ۶. گاز خردل
 ۷. پلی مورفیک ژنتیکی در دستگاه آنزیم منواکسیژناز P-450 که ترکیبات شیمیایی سیگار را به پروکارسینوژن های فعال تبدیل می کند.
 ۸. حذف کروموزوم 3P
- از نظر ژنتیکی سرطان های ریوی مرتبط با سیگار در اثر تجمع پلکانی جهش ها رخ می دهد که توالی تغییرات مولکولی تصادفی نبوده و مسیر قابل پیش بینی را طی کرده که به موازات پیشرفت بافتی به سمت سرطان است مثلا حذف 3p بسیار زودرس و جهش P53 و KRAS واقعه دیررس است.

انواع تومورهای بدخیم ریه

کارسینوم های ریه به دو دسته تقسیم می شوند:

سرطان ریه با سلول کوچک (SCLC) و سرطان ریه با سلول غیرکوچک (NSCLC)

همه SCLC ها در هنگام تشخیص متاستاز داده اند و لذا درمان جراحی مؤثر نخواهد بود و بهترین درمان آنها شیمی درمانی با یا بدون پرتودرمانی است. در مقابل NSCLC ها به شیمی درمانی پاسخ نمی دهند و بهترین روش درمان آنها جراحی است.

در وضعیت ایمنی مناسب؛ واکنش گرانولومی و در ضعف ایمنی؛ تجمع میکروارگانیسم با یا بدون ارتشاح التهابی دیده می شود که می تواند تجمعات قارچ به صورت توده های ژلاتینی در منتر یا فضاهای وسیع دور عروقی (فضاهای ویرشو - رابین) ضایعات شبیه حباب صابون (Soap bubble) را ایجاد می کند.

۵) موکرمایکوز و اسپرژیلوس

هر دو جز عفونت های فرصت طلب بوده و در افراد با نقص ایمنی شایع می باشد.

در مورفولوژی واکنش التهابی غیراختصاصی و چرکی و گاه گرانولوماتوز دیده می شود اما تمایل **تهاجم به جدار عروق و ایجاد انفارکت**، **نکروز عروقی و فونریزی** از خصوصیات این قارچ ها می باشد.

موکور، از گروه زیگومست ها بوده و هایف آنها فاقد دیواره و دارای زاویه قائمه در انشعابات می باشد.

در بررسی مورفولوژی **آسپرژیلوس**، هایف های دیواره دار با انشعابات با زاویه **حاد** دیده می شود.

آسپرژیلوما (Fungal ball)، تجمعات قارچ ها در کاویته های ریوی از قبل موجود می باشند و می تواند زمینه را برای عفونت ثانوی و هموپتیزی فراهم کند.

تومورهای ریه

تقسیم بندی تومورهای ریه:

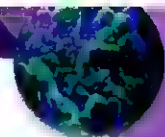
ثانویه: متاستاز

اولیه:

- خوش خیم: هامارتوم (شایع ترین)
- بدخیم (کارسینوم، کارسینوئید، بدخیمی های مزانشیمی و لنفوم)

هامارتوم ریه

شایع ترین ضایعه خوش خیم ریه به صورت ضایعه کروی، کوچک و با حدود مشخص با **نمای شبیه سکه Coin-like در گرافی** می باشد. در بررسی بافت شناسی بافت درهمی از غضروف بالغ (بافت غالب)، بافت چربی، بافت فیبرو و عروق خونی دیده می شود.



کارسینوم های غیر سلول کوچک (NSCLC)

♦ کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC):

در مردان سیگاری شایع است. در برونش های اصلی، به صورت ضایعات Central دیده می شود و انتشار آن به خارج به کندی صورت می گیرد. ممکن است توده های بزرگ SCC ریه دچار نکروز مرکزی و بدنبال آن تشکیل کایوتی شوند که نباید با کایوتی بیماری های عفونی اشتباه شود.

نکته: در انواع خوب تمایز یافته مروارید کراتینی (Keratin Preal) و پل های بین سلولی دیده می شود.

ضایعات پیش ساز SCC عمدتاً چند سال قبل از بروز تومور مهاجم دیده می شوند؛ شامل متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی و سپس کارسینوم درجا (in situ) بوده که ضایعات قبل از تشخیص در گرافی یا قبل از بروز علائم، در اسمیرهای سیتولوژی به صورت سلول های آتیپیک در نمونه خلط یا برآش برونشیا یا شستشوی برونشیا قابل تشخیص اند. زمانی که تومور علامت دار مهاجم ایجاد گردد، تومور مشخص با انسداد برونش اصلی موجب اتلکتازی و عفونت می شود.

نکته: سلول ها شاخص های اپی تلیالی مثل EMA، CEA و CK (سایتو کراتین) در IHC بیان می کنند.

سندرم های پارانئوپلاستیک همراه با SCC: هیپرکلسمی به علت ترشح PTH-rP دیده می شود.

♦ آدنوکارسینوم:

شایع ترین بدخیمی ریه در خانم های زیر ۴۰ سال و غیرسیگاری می باشد و کمترین ارتباط را با مصرف سیگار دارد.

اغلب به صورت ضایعات محیطی ریه و در محل اسکارهای ریه تشکیل می شود (Scar Carcinoma) با اینکه رشد آهسته و سبب کوچکتر از بقیه انواع دارد، در همان مراحل ابتدایی متاستاز گسترده می دهند. اغلب چند کانونی بوده و ممکن است به صورت کانون تراکم شبیه پنومونی دیده شود.

نکته: ضایعات پیش ساز آن شامل AAH (هیپرپلازی آتیپیکال آدنوماتوس) و سپس آدنوکارسینوم درجا

(In situ) می باشد.

AAH به صورت ناحیه ای مشخصی از تکثیر اپی تلیال با ضخامت $\geq 5\text{mm}$ متشکل از سلول های مکعبی تا استوانه ای کوتاه با هایپرکرومازی هسته، پلئومورفیسم و هستک های برجسته می باشد. این ضایعات شبیه آدنوکارسینوم متوکلونال بوده و جهش های KRAS شبیه کارسینوم نشان می دهند.

در بافت شناسی آدنوکارسینوم، الگوهای آسینی (غده ای)، پایلاری و توپر دیده می شود که برای تأیید تشخیص زیرگروه Solid (توپر) رنگ آمیزی موسین جهت بررسی موسین داخل سلولی ضرورت دارد. آدنوکارسینوم minimally invasive (یا تهاجم کمتر): کوچکتر از 3cm و عمق تهاجم کمتر از 5mm است.

خصوصیات ژنتیکی در آدنوکارسینوم:

✓ جهش انکوژن EGFR (رستور فاکتور رشد اپیدرمال) ← در تعدادی از آدنوکارسینوم ها به ویژه خانم های غیرسیگاری دیده می شود که به درمان مهار کننده سیگنال EGFR پاسخ می دهد.

نکته: در IHC شبیه SCC شاخص های اپی تلیالی را بیان می کنند.

سندرم های پارانئوپلاستیک مرتبط با آدنوکارسینوم ریوی: شامل اختلالات هماتولوژیک شامل ترومبوفلیت مهاجر، DIC و اندوکاردیت غیرباکتریال ترومبوتیک (NBTE) می باشد.

♦ آدنوکارسینوم In situ:

که قبلاً برونکوآلئونولار کارسینوم گفته می شد، در بخش های محیطی ریه شایع تر بوده و به صورت یک ندول منفرد با قطر کمتر از 3cm می باشد.

در مورفولوژی مشخصه اصلی آن، رشد سلول های

تومورال به صورت تک لایه در امتداد ساختارهای از قبل موجود آلئونول با حفظ سافتار اولیه آن است. سلول ها نمای رشد لپیدیک (Lepidic) (قرارگیری پروانه روی حصار) را تقلید می کنند، اما موجب تخریب ساختار آلئونولی یا تهاجم به استروما نمی شوند. (برخلاف آدنوکارسینوم مهاجم)

در بافت شناسی، سلول ها خصوصیات آتیپیک مشابه AAH با پلئومورفیسم هسته ای بیشتر را نشان می دهند.

نکته: در آدنوکارسینوم های ریه مشابه توالی آدنوم کارسینوم کولون، توالی به صورت AAH ← آدنوکاسینوم in situ ← آدنوکارسینوم مهاجم دیده می شود.

♦ کارسینوم سلول بزرگ:

تومور اپی تلیالی بدخیم تمایز نیافته که فاقد نماهای سلولی کارسینوم نورواندوکراین و فاقد تمایز غده‌ای یا سنگفرشی است. تومور متشکل از سلول‌های با هسته بزرگ، هستک برجسته و سیتوپلاسم متوسط می‌باشد.

کارسینوم سلول کوچک ریه (SCLC)

با مصرف سیگار بسیار مرتبط بوده و متشکل از توده‌های مرکزی و خاکستری رنگ می‌باشند و با انتشار زودرس به پارانشیم ریه، غدد لنفاوی و مدیاستن و انتشار سیستمیک همراهند.

در بررسی میکروسکوپی، صفحات سلول‌های گرد تا دوکی (دو برابر لنفوسیت) یا سیتوپلاسم اندک، هستک غیرواضح و کروماتین ظریف گرانولر (نمای salt & pepper) دیده می‌شود.

میتوز شایع بوده و نکروز در همه موارد دیده می‌شود. سلول‌ها شکننده بوده و در تهیه ییوپی و برش تکه تکه (Crush artifact) می‌شوند. از خصوصیات دیگر سلول‌ها، در اسمیر molding (قابلیت‌ری) هسته‌ها می‌باشد که به علت فشردگی سلول‌های تومورال حاصل شده است.

✓ کارسینوم سلول کوچک ریه در هنگام تشخیص تقریباً همیشه متاستاز داده پس جراحی برای درمان، کاربرد ندارد.

منشاء سلولی این تومور از سلول‌های نورواندوکراین ریه است که دارای گرانولهای الکترون دنس در میکروسکوپ الکترونی بوده و در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، حاوی کروماتوگرافین،

سیناپتوفیزین و NSE (انولاز اختصاصی نورون) می‌باشند.

گاه شاخص‌های اپی تلیالی همچون CK، EMA و CEA نیز بارز می‌شود.

در بررسی ژنتیکی، حذف 3P، جهش RB، جهش P53 دیده می‌شود.

SCLC مارکرهای نورواندوکراین را بیان کرده و تعدادی هرومون پلی پپتیدی ترشح می‌کند که عامل سندرم پارانتوپلاستیک هستند.

سندرم‌های پارانتوپلاستیک همراه در SCLC: سندرم کوشینگ (ناشی از افزایش ACTH)، SIADH، سندرم میاستنیک، سندرم ایتون لامبرت، نوروباتی محیطی، پلی میوزیت، چماقی شدن انگشتان،

(استوار تروباتی هیپرتروفیک).

نتوپلاسم‌های موجود در قله ریه با دست اندازی به شبکه سمپاتیک بازویی یا گردنی سبب درد شدید در مسیر عصب اولنا یا سندرم هورنر (میوز، پتوز، آنهیدروز و اندوفتالموس) همان طرف می‌شوند. نتوپلاسم فوق Pancoast's tumor نامیده می‌شود.

کارسینوئید برونشی

۵٪ نتوپلاسم‌های ریه را دربرمی‌گیرد و عمدتاً در سنین ۴۰ سالگی (جوانتر از کارسینوئید روده‌ای) بروز می‌کند.

از سلول‌های نورواندوکراین کولجیتسکی موجود در مخاط برونش مشتق می‌شوند دارای گرانول‌های مترشحه عصبی با مرکز متراکم در سیتوپلاسم بوده اما بندرت پلی پپتید هورمونی فعال ترشح می‌کنند.

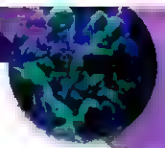
به عنوان کارسینوم نورواندوکراین درجه پایین محسوب می‌شوند و شامل دو نوع تیپیکال و آتیپیکال می‌باشند که هر دو به وسیله‌ی جراحی قابل برداشت و درمان پذیرند.

در بررسی میکروسکوپی، از برونش‌های اصلی منشأ گرفته، به صورت توده‌های پولیپوئید داخل مجرای و کروی همراه با انسداد برونش رشد کرده یا به صورت پلاکی به جدار نفوذ می‌کنند و گسترش دور برونش به صورت ضایعات دکمه یقه (Collar - bottom) را ایجاد می‌کنند. در کل حاشیه ضایعه کاملاً مشخص است.

در بررسی میکروسکوپی، کارسینوئید تیپیک از دستجات سلول‌های یکدست، با هسته منظم و گرد و کروماتین ظریف (گرانولر فلکل نمکی) با میتوز اندک یا بدون میتوز و پلئومورفیسم اندک تشکیل شده‌اند.

در صورت بروز میتوز بیشتر، پلئومورفیسم بیشتر و کانون کوچک نکروز، کارسینوئید آتیپیک ایجاد می‌شود که میزان متاستاز لنفاوی و دور دست بیشتری دارند و در ۴۰-۲۰٪ موارد جهش TP53 دیده می‌شود.

نکته: کارسینوئید تیپیک، کارسینوئید آتیپیک و Small cell carcinoma، طیف بدخیمی‌های نورواندوکراین را تشکیل می‌دهند که به ترتیب یاد شده، تهاجم بافتی و میزان بدخیمی در آنها افزایش می‌یابد.



سین سی شیاال و هستک های برجهسته ائوزینوفیلی تشکیل شده است و در لابلاهی آنها نفوذ فراوان لنفوسیت های T بالغ دیده می شوند.

متاستاز به غدد لنفاوی گردنی و نواحی دوردست وجود دارد. و سلول های تومورال به رادیوتراپی حساس می باشند.

پایلوم حنجره

برجستگی های تمشک مانند ($> 1\text{cm}$) واقع بر طناب های صوتی حقیقی هستند که در بافت شناسی از برآمدگی های انگشتی شکل پوشیده از اپیتلیوم سنگفرشی منظم و هسته مرکزی همبندی - عروقی تشکیل شده اند.

ضایعات مزبور با HPV 6,11 مرتبط بوده و مهمترین علت ایجاد ضایعات در اطفال، انتقال عمودی از مادر در حین زایمان است. بنابراین واکسیناسیون HPV 6,11 در زنان سنین باروری از ایجاد ضایعه جلوگیری می کند.

در بالغین منفرد بوده اما در کودکان متعدد است که پایلوماتوز راجعه ای تنفسی (RRP) گفته می شود که بدنبال برداشتن، عود می کند.

کارسینوم حنجره

از ریسک فاکتورهای SCC حنجره که شایع ترین ضایعات را شامل می شوند می توان به سیگار (مهمترین)، الکل و آزیست و HPV اشاره کرد.

۱- **کانسر گلو تیک** (۶۰-۷۵٪): عمدتاً از نوع SCC کراتینیزه باتمايز خوب تا متوسط هستند و در مخاط مجاور هیپرپلازی، دیسپلازی یا CIS دیده می شود. ضایعات عمدتاً به حنجره محدود بوده و به علت عروق لنفاوی اندک در گلو ت انتشار خارج حنجره ای شایع نمی باشد.

۲- **کانسر سوبرا گلو تیک** (۴۰-۲۵٪): ناحیه مزبور غنی از عروق لنفاوی بوده، متاستاز به غدد لنفاوی گردنی شایع است.

۳- **کانسر ساب گلو تیک** (کمتر از ۵٪): این گروه تا مراحل پیشرفته علایم بالینی چندانی ایجاد نمی کنند و بیمار با بیماری پیشرفته مراجعه می کند.

مزوتلیوما بدخیم

از پلور جداری، احشایی و کمتر صفاق و پریکارد منشأ می گیرد. قرارگیری همزمان در معرض آزیست و مصرف سیگار، خطر مزوتلیوما را افزایش نمی دهد.

احتمالاً آزیست (از نوع الیاف آمفیبول)، متابولیزه نشده و در تمام عمر در بدن باقی می ماند. شایعترین ژن های جهش یافته در مزوتلیوم تک گیر، **جهش BAP1** یک ژن سرکوبگر تومور است. معمولاً قبل از ایجاد مزوتلیوم بدخیم، فیبروز پلور گسترده و تشکیل پلاک پلور رخ داده که به راحتی در CT اسکن مشاهده می شود.

ریه ی فرد مبتلا توسط غلافی زرد- سفید، سفت و گاه ژلاتینی از تومور که فضای جنبی را مسدود کرده است، پوشیده می شود.

در بررسی بافت شناسی: مزوتلیوما ۳ الگوی رشد وجود

دارد: **اپی تلیوئید و سارکوماتوئید** یا مخلوط. **فرم اپی- تلیوئید** بیشتر به سلول های اپی تلیومی شباهت دارد و فرم سارکوماتوئید بیشتر الگوی دوکی را نشان می دهد.

- **فرم اپیتلیوئید:** سلول های مکعبی پوشاننده فضاهای توبولی یا میکروسیستی بوده که از آن جوانه های پاییلاری کوچک بیرون می زنند، شایع ترین نوع مزوتلیوم بدخیم بوده و امکان اشتباه شدن با آدنوکارسینوم ریه وجود دارد.

- **فرم سارکوماتوز:** متشکل از سلول های دوکی و شبیه فیبروبلاست بوده که به صورت صفحات سلولی رشد می کنند. (شبیه سارکوم)

- **نوع مخلوط یا بایفازیک:** هر دو ناحیه سارکوماتوز و اپیتلیوئید را دارد.

کارسینوم نازوفارنگس

به علت ارتباط قوی با EBV (عامل محیطی) و فراوانی در افراد چینی (عامل ژنتیکی) اهمیت دارد. برخلاف لنفوم بورکیت ژنوم EBV در تمام موارد وجود دارد.

در بررسی بافت شناسی، سه الگوی بافتی دیده می شود:

۱. **Keratinizing SCC**

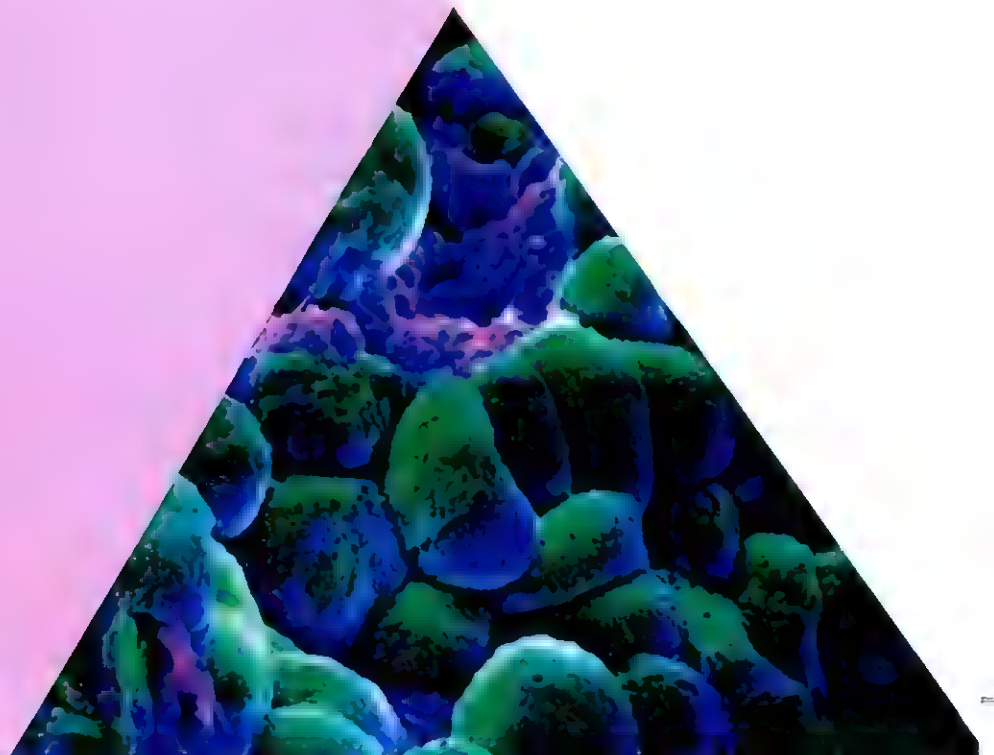
۲. **Nonkeratinizing carcinoma**

۳. **Undifferentiated carcinoma** کارسینوم تمايز نیافته،

شایع ترین زیرگروه بوده و بیشترین نزدیکی با EBV را دارد. از سلول های اپی تلیالی بزرگ با حدود نامشخص سلولی (رشد

بیماری‌های قلب

فصل دوازدهم



نارسایی احتقانی قلب

در کبد، احتقان پسیو به صورت احتقان سینوزوئیدی مرکز لبولی و آتروفی هپاتوسیت‌های مرکز لبولی می‌باشد. نواحی مرکزی محتقن با حاشیه کم رنگ‌تر در نمای ماکروسکوپی به صورت کبد جوزهندی (nutmeg liver) دیده می‌شوند. در نارسایی مزمن نیمه راست قلب، مناطق مرکزی فیبروتیک شده و سیروز قلبی ایجاد می‌شود.

در سیروز الکلی هم فیبروز مرکز لبولی ایجاد می‌شود.

نارسایی سمت راست قلب و افزایش فشارخون پورت نیز منجر به اسپلنومگالی احتقانی شده و در طحال نیز اتساع شدید سینوزوئیدها دیده می‌شود. در فضاهای پلور و پریکارد و پریتون، تجمع مایع دیده می‌شود که عمدتاً از نوع ترنسودا می‌باشد.

بیماری‌های مادرزادی قلب

عمدتاً ناشی از اختلالات جنینی در جریان هفته‌های ۸-۳ بارداری هستند و علت ناهنجاری در ۹۰٪ موارد ناشناخته است. عوامل محیطی (سرخچه مادرزادی، تراتوژن‌ها، دیابت مادر) و عوامل ژنتیکی (تریزومی ۱۳، ۱۵، ۱۸، ۲۱ و سندرم ترنر) در ایجاد بیماری‌ها دخیل هستند.

انواع بیماری‌های مادرزادی قلب عبارت است از:

۱. بیماری‌های ایجادکننده شانت چپ به راست
۲. بیماری‌های ایجادکننده شانت راست به چپ
۳. بیماری‌های ایجادکننده انسداد در مسیر جریان خون

شانت‌های چپ به راست

شایع‌ترین مالفورماسیون‌های مادرزادی هستند که سیانوز ظاهر اصلی آنها نیست و شامل ASD، VSD و PDA (مجرای شریانی باز) هستند.

شانت چپ به راست طول کشیده در نهایت منجر به هیپرتانسیون ریوی و ورود خون غیراکسیژنه به جریان خون سیستمیک و ایجاد شانت راست به چپ می‌شود.

♦ نقص دیواره دهلیزی (ASD):

معمولاً اولین بار در بزرگسالی تشخیص داده می‌شود و بسیاری از آنها به صورت خودبخود بسته می‌شوند.

به دنبال اختلال عملکرد سیستمولیک که ناشی از انقباض ناکافی میوکارد است (در IHD و HTN)، نارسایی دیاستولیک که ناشی از اختلال در شل شدن و پر شدن قلب به میزان کافی است. (در دیابت، LVH، فیبروز میوکارد، رسوب آمیلوئید یا پریکاردیت فشاری)، اختلالات دریچه‌ای (اندوکاردیت) یا افزایش حجم مایع یا فشار رخ می‌دهد. پاسخ عضله قلب نسبت به افزایش حجم یا فشار، هیپرتروفی است. هیپرتروفی در ظاهر به دو فرم concentric, eccentric دیده می‌شود.

ویژگی‌های هیپرتروفی Concentric:

۱. عامل محرک آن بیش بار فشاری است (HTN و تنگی دریچه‌ای)
۲. افزایش قطر میوسیت
۳. افزایش ضخامت دیواره قلبی

ویژگی‌های هیپرتروفی Eccentric:

۱. بیش بار حجمی (نارسایی دریچه‌ای و شانت)
 ۲. افزایش طول میوسیت
 ۳. افزایش اندازه حفره قلبی
- میوکارد هیپرتروفیک نیاز بیشتری به اکسیژن داشته و با توجه به اینکه بستر مویرگی میوکارد همزمان افزایش نمی‌یابد، میوکارد مستعد ایسکمی خواهد بود.

انواع CHF

• **نارسایی نیمه چپ قلب:** تغییرات میکروسکوپی در نارسایی قلب غیراختصاصی هستند و شامل هیپرتروفی میوسیتی یا فیبروز بینابینی است. ریه‌ها در ظاهر محتقن و کف‌آلود بوده و در میکروسکوپی، مایع ترنسودا در فضای دور عروق و بافت بینابینی و به دنبال آن ادم جدار آلونول و سپس ادم داخل آلونول دیده می‌شود. به دنبال افزایش فشار در ورید ریه، خونریزی‌های کوچک در مویرگ آلونولی رخ می‌دهد. ماکروفاژهای آلونولی RBC را می‌بلعند و حاوی هموسیدرین می‌شوند. (Heart failure cell).

• **نارسایی نیمه راست قلب:** شایع‌ترین علت نارسایی قلب راست، نارسایی قلب چپ است. اثرات مورفولوژیک و بالینی نارسایی نیمه راست قلب در احتقان وریدهای سیستمیک پورت منعکس می‌شود.

♦ جابجایی عروق بزرگ (TGA):

آنورت از بطن راست و شریان پولمونر از بطن چپ منشأ می‌گیرد. RV دچار هیپرتروفی و LV دچار آنروفی می‌شود. مهمترین تظاهر TGA سیانوز است.

ناهنجاری‌های انسدادی

مهمترین ضایعات انسدادی در جریان خون شامل تنگی دریچه ریوی، تنگی یا آنری دریچه آنورت و کوآرکتاسیون آنورت است.

کوآرکتاسیون آنورت

• فرم (preductal) infantile با هیپوپلازی قوس آنورت پروگزیمال به PDA که منجر به سیانوز اندام تحتانی می‌شود.

• فرم (adult) post ductal با ستیغ مشخص داخل لومن آنورت نزدیک به لیگامان آتریزوم. معمولاً بدون علامت هستند. در نیمی از موارد با دریچه آنورت دولتی همراهی دارد.

بیماری ایسکمیک قلبی (IHD)

در بیش از ۹۰٪ موارد، IHD در نتیجه کاهش جریان خون کرونر ثانویه به بیماری عروقی انسدادی ناشی از آترواسکلروز است.

پاسخ میوکارد به ایسکمی

از نظر مکانی، آزار برگشت‌ناپذیر میوه‌سیت‌های ایسکمیک، ابتدا در نامیه زیر اندوکار (رغ می‌دهد، چون این بخش آخرین ناحیه‌ای است که خون را از عروق اپیکاردی دریافت می‌کند. با این وجود، ناحیه بسیار باریکی از میوکارد که دقیقاً زیر اندوکار قرار دارد از نکرور درمان می‌ماند زیرا اکسیژن را از راه انتشار از داخل بطن دریافت می‌کند.

انفارکتوس‌های جداری (مورال)، ۵۰٪ یا بیشتر ضخامت دیواره میوکارد را درگیر می‌نماید.

انواع آن عبارتند از:

• **Ostium Secundum ASD**: شایعترین نوع ASD است (۹۰٪ موارد) علت آن نقص در دیواره ثانویه در ناحیه‌ای نزدیک سوراخ بیضی است.

• **Ostium Primum ASD**:

۵٪ موارد را شامل می‌شود و از عدم اتصال دیواره اولیه و بالشتک اندوکاردی، در پایین‌ترین قسمت دیواره دهلیزی ناشی می‌شود. ممکن است به دریچه‌های میترال و سه‌لته نیز گسترش یابد. در سندرم داون شایع است. در مبتلایان به سندرم داون شایع است.

• **Sinus Venosus ASD**: در ۵٪ موارد رخ می‌دهد و نقص در قسمت فوقانی دیواره دهلیزی نزدیک به ورودی ورید اجوف فوقانی است و با ناهنجاری درناژ وریدهای ریوی به دهلیز راست یا SVC همراه است.

♦ نقایص دیواره بطنی (VSD):

در VSD دیفکت بین بطنی بیشتر در بخش غشایی سپتوم بین بطنی دیده می‌شود. اگر در بخش عضلانی باشد ممکن است خود به خود در کودکی بسته شود.

شانت‌های راست به چپ

سیانوز در بدو تولد تظاهر اصلی این دسته می‌باشد. نتایج بالینی سیانوز سیستمیک شدید شامل، چماقی شدن نوک انگشتان دست و پا، پلی‌سپتیمی و آمبولی‌های پارادوکسیکال است.

♦ تترالوژی فالوت (Tetralogy of Fallot): شایعترین

ناهنجاری مادرزادی سیانوتیک قلب است (شایعترین ناهنجاری که در نوزادی سیانوز می‌دهد TGA است).

۱۴ جزء آن عبارتند از:

۱. PS

۲. VSD

۳. آنورت سوار بر VSD

۴. هیپرتروفی قلب راست

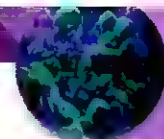
شدت سیانوز به میزان انسداد خروجی بطن راست وابسته است. به علت هیپرتروفی بطن راست قلب به شکل چکمه (Boot shape) در می‌آید. ولی حفرات سمت چپ قلب اندازه طبیعی دارند.

نتایج همودینامیک TF:

۱- شانت راست به چپ

۲- جریان خون کاهش یافته ریوی

۳- افزایش حجم‌های آنورتی



تغییرات مورفولوژیک بعد از MI

از نظر مورفولوژی، روند تغییرات به مدت زمانی بستگی دارد که از آسیب اولیه گذشته است:

• **در عرض چند ثانیه تا ۳۰ دقیقه اول بعد از انسداد عروقی:** گلیکولیز هوازی میوسیت‌ها متوقف و به تولید ناکافی ATP و تجمع اسیدلاکتیک منتهی می‌شود که پیامد عملکردی آن از دست دادن قدرت انقباض می‌باشد. این تغییرات در ظاهر (ماکروسکوپی) و میکروسکوپ نوری قابل مشاهده نیست اما در میکروسکوپ الکترونی؛ شل شدن میوفیبریل‌ها، از دست رفتن گلیکوژن و تورم میتوکندری‌ها مشاهده می‌شود.

نکته: اگر جریان خون میوکارد در این چارچوب زمانی بازگردد (خون‌رسانی مجدد)، احتمال بقاء سلول‌ها وجود دارد و در غیر این صورت، آزار برگشت‌ناپذیر (پس از نیم ساعت) رخ خواهد داد.

• **طی نیم ساعت تا ۴ ساعت:** در میکروسکوپ الکترونی، از هم گسیختگی سارکولم (غشا سلولی میوسیت) و دانسیته‌های آمورف در میتوکندری (نشانه آسیب برگشت‌ناپذیر) دیده می‌شود.

در میکروسکوپ نوری یافته‌ها از فقدان تغییرات تا موجدار شدن رشته‌های میوسیت در حاشیه انفارکتوس متغیرند. در بررسی ماکروسکوپی نیز تغییری مشاهده نمی‌شود، اما در صورت استفاده از رنگ‌های حیاتی منطقه انفارکت رنگ پریده بنظر می‌رسد.

• **با گذشت ۱۲-۴ ساعت:** در ماکروسکوپی، گاه تغییر رنگ تدریجی میوکارد به صورت نقاط تیره رنگ مشاهده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، **تظاهر تیپیک**

نکروز انعقادی میوسیت‌هاست. کشیدگی میوسیت‌های مرده و غیرقابل انقباض حاشیه انفارکتوس به صورت «الیاف موجی (Wavy fibers)» مشاهده می‌شود همچنین فضاهای داخل سلولی شفاف و بزرگ حاوی آب در میوسیت‌های زنده با قدرت انقباض ناچیز به صورت میوسیت‌های واکوئولار دیده می‌شود.

• طی ۲۴-۱۲ ساعت:

در ماکروسکوپی: تغییر رنگ قرمز یا آبی ناشی از خون راکد و بی‌حرکت دیده می‌شود.

در میکروسکوپی: ادامه نکروز انعقادی همراه با پیکنوز هسته، هیپراتوزینوفیلی میوسیت‌ها و نکروز نوار انقباضی Contraction band necrosis (ناشی از تأثیر کلسیم زیاد خارج سلولی بر روی اکتین و میوزین) و **آغاز ارتشاح نوتروفیل** مشاهده می‌شود.

• **روز ۱ تا ۳ بعد از انسداد:** در ماکروسکوپی؛ ناحیه انفارکت دارای مرزی مشخص و زرد رنگ و قوام نرم خواهد بود.

در میکروسکوپی؛ حداکثر التهاب حاد در میوکارد نکروتیک دیده می‌شود بعلاوه هسته‌ها از بین می‌روند.

• **روز ۳ تا ۷:** در ماکروسکوپی؛ حاشیه انفارکت پرخون و مرکز آن نرم و زرد رنگ خواهد بود و بهیودی از اطراف منطقه انفارکت آغاز می‌شود. در میکروسکوپی؛ شروع ارتشاح ماکروفاژها و فاگوسیتوز میوسیت‌های نکروتیک و دبری‌های نوتروفیل که در حاشیه انفارکت قرار دارند دیده می‌شود.

• **روز ۷ تا ۱۰:** در ماکروسکوپی مرکز ناحیه انفارکت به حداکثر رنگ زرد و نرمی رسیده و حاشیه آن قرمز رنگ و پرخون است.

در میکروسکوپی فاگوسیتوز کامل سلول‌های مرده و تولید بافت گرانولاسیون فیبروواسکولار در حاشیه آغاز می‌شود

• **روز ۱۰ تا ۱۴:** در ماکروسکوپی حاشیه انفارکت به صورت فرو رفته (به علت انقباض کلاژن) و قرمز خاکستری رنگ است.

در میکروسکوپی منطقه انفارکت به وسیله بافت گرانولاسیون گوشتی جایگزین می‌شود (در هفته ۲ تا ۳ پس از MI کامل می‌شود) و تشکیل عروق جدید و رسوب کلاژن مشهود است.

• **هفته ۲ تا ۸ بعد از MI:** در ماکروسکوپی؛ اسکار سفید - خاکستری که از حاشیه به سمت مرکز انفارکت می‌رود دیده می‌شود.

در میکروسکوپی؛ اسکار کلاژنی با سلولاریتی پایین بر داربست بافت گرانولاسیون تشکیل شده است.

• **پس از ۲ ماه:** هم در ماکروسکوپی و هم در میکروسکوپی اسکار و بافت فیبروی متراکم دیده می‌شود.



بیماری ایسکمیک مزمن قلب

عمدتاً ناشی از اختلال عملکرد قلبی به علت هیپرتروفی میوکارد بعد از MI است.

یافته‌های مورفولوژیک عبارتند از:

۱. آتروفی و هیپرتروفی همزمان میوکارد
۲. واکوتولیزاسیون میوسیت‌های زیراندوکاردا (نشانه ایسکمی شدید و مزمن)
۳. فیبروز

تغییر انفارکت در اثر خون‌رسانی مجدد

هدف از درمان MI حاد، نجات میوکارد ایسکمیک با برقراری مجدد خون‌رسانی یافتی در حداقل زمان است. خون‌رسانی مجدد کاملاً بی‌ضرر نبوده و خود سبب ایجاد آسیب موضعی می‌شود که علت آن تا حدی، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن توسط لکوسیت‌های ارتشاح یافته بر اثر خون‌رسانی مجدد است.

تغییرات نامیه انفارکته بعد از خون‌رسانی مجدد

شامل موارد زیر است:

۱. فونریزی (از عروق آسیب دیده)
۲. نگرور نوآر انقباضی در میوسیت‌هایی که به‌صورت برگشت‌ناپذیر آسیب دیده‌اند. (تشکیل Contraction band Ischemic Reperfusion دیده می‌شود).

ارزیابی آزمایشگاهی MI (بیومارکرهای قلبی)

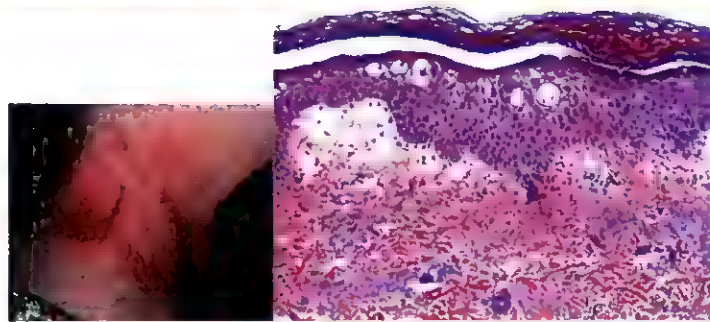
براساس سنجش میوگلوبین، تروپونین‌های T و I و آنزیم‌های کراتین کیناز CK و به ویژه ایزوفرم CK-MB و LDH است. در این میان CK-MB و تروپونین (Tn) حساسیت و اختصاصیت بالاتری دارند.

• تروپونین‌ها: در افراد سالم TnI، TnT در گردش خون قابل ردیابی نیستند اما ۲ تا ۴ ساعت بعد از MI حاد، سطح هر دو Tn افزایش یافته و پس از ۲ روز به اوج می‌رسند و تا ۲-۱ هفته قابل اندازه‌گیری می‌باشند.

• CK-MB: فعالیت CK-MB، ۲-۴ ساعت بعد از MI آغاز و پس از ۱-۲ روز به اوج می‌رسد و پس از ۳ روز به سطح طبیعی باز می‌گردد.

• نکته: تروپونین و CK-MB در تشخیص مراحل اولیه MI از حساسیت یکسانی برخوردارند، اما چون سطح تروپونین به مدت ۷-۱۴ روز بالا می‌ماند، سبب شناسایی MI در طی این مدت می‌شود (علی-رغم اینکه CK-MB به سطح نرمال می‌رسد).

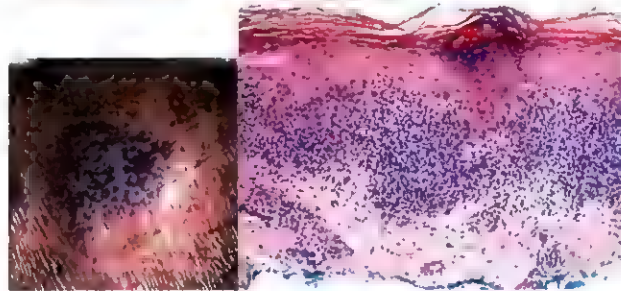
Eczematous dermatitis



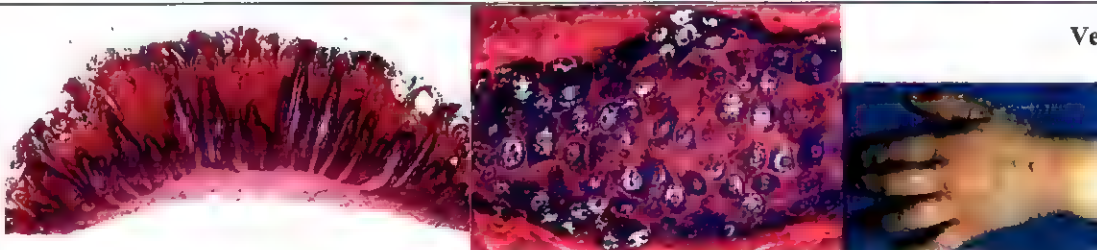
Chronic psoriasis



Lichen planus



Verruca vulgaris

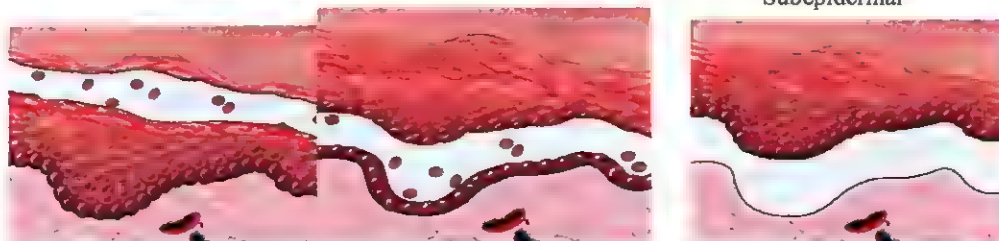


Subcorneal

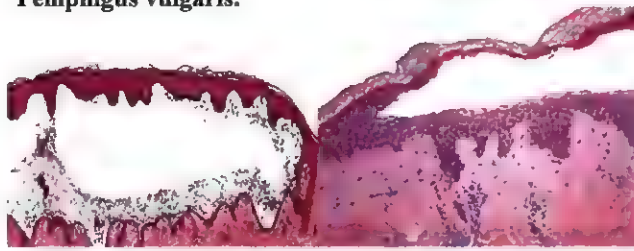
Suprabasal

Subepidermal

Intraepidermal



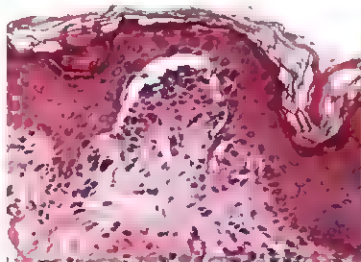
Pemphigus vulgaris.



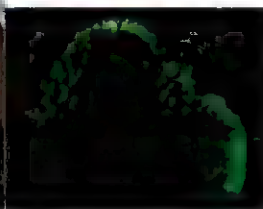
Pemphigus foliaceus



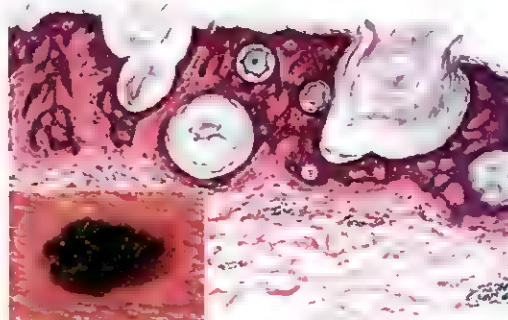
Bullous pemphigoid

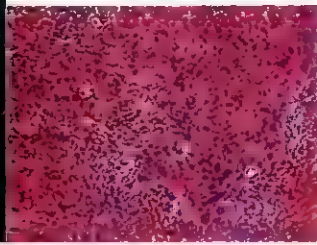


Dermatitis herpetiformis.



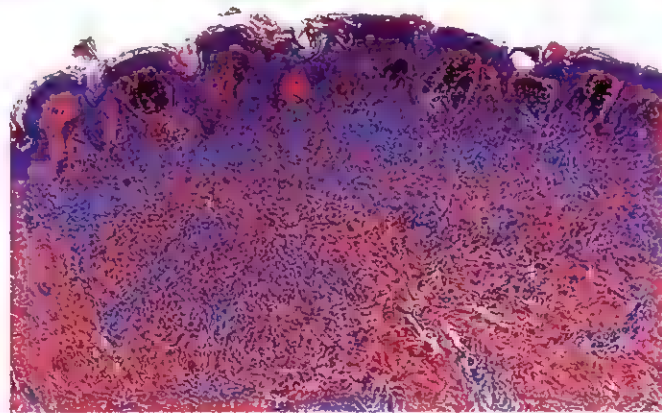
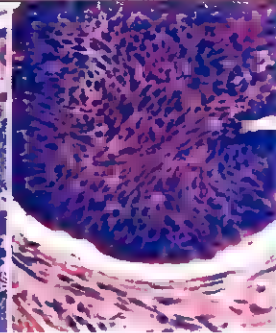
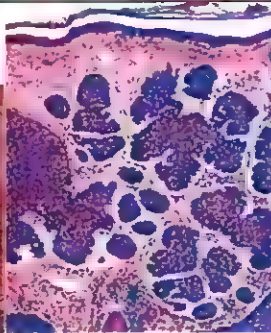
Seborrheic keratosis



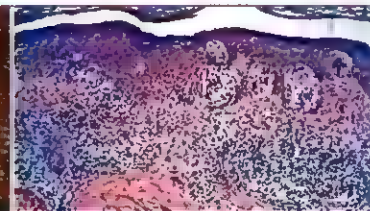
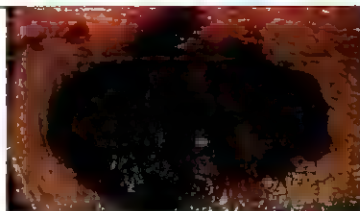


SCC

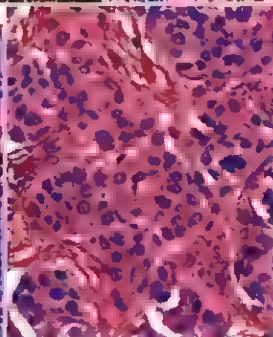
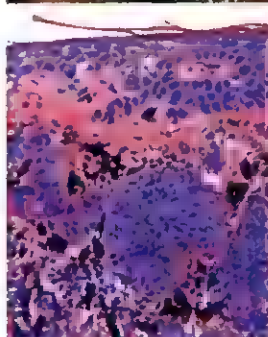
Basal cell carcinoma



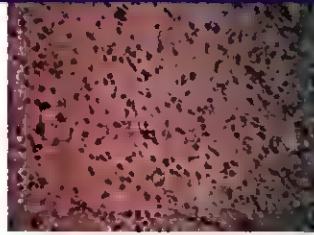
Melanocytic nevus



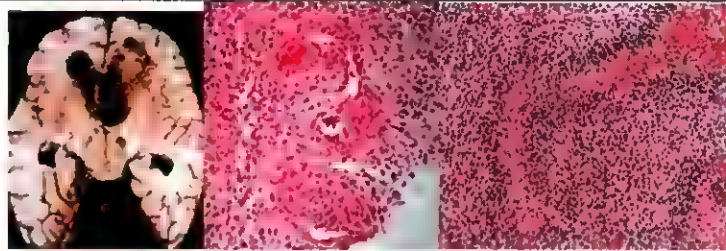
Melanoma.



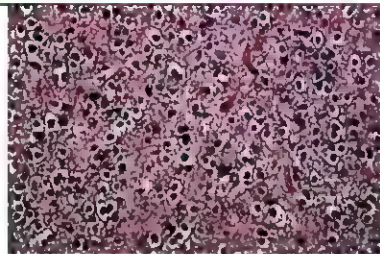
Diffuse astrocytomas. , Grade II



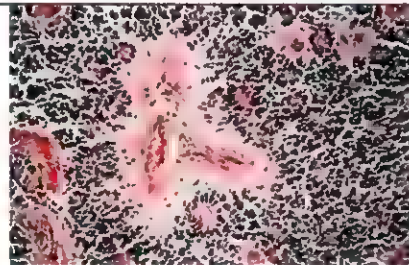
Glioblastoma



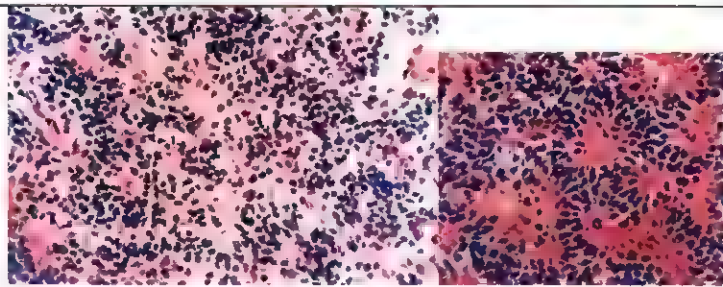
oligodendroglioma,



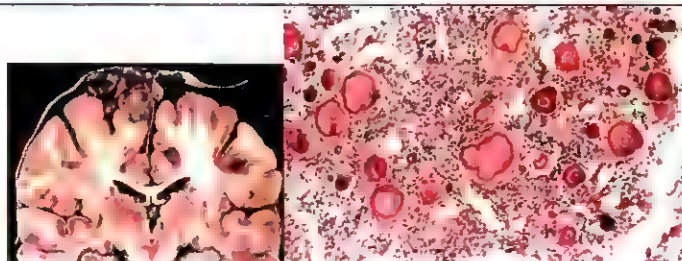
ependymoma ●



medulloblastoma,

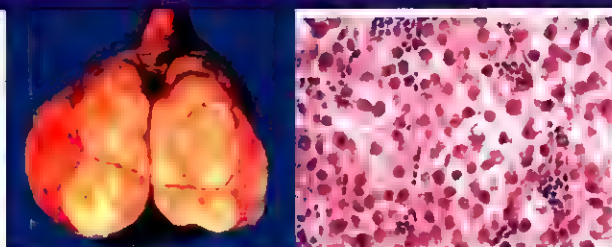


Meningioma ●

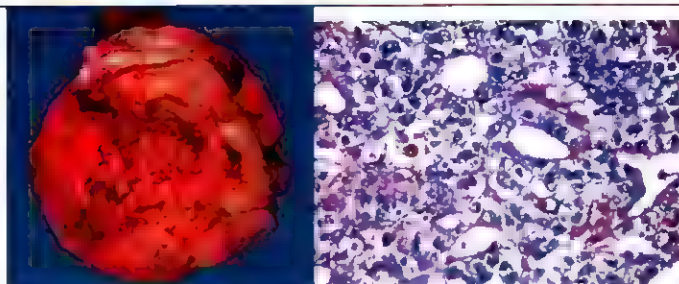


قضل سوم / دستگاه تناسلي مردانه و مجاري ادراري تحتانی

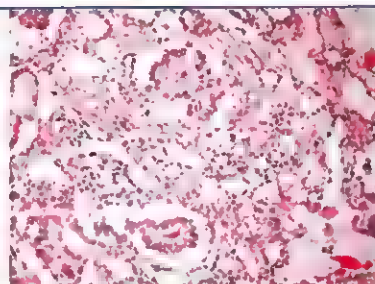
Seminoma



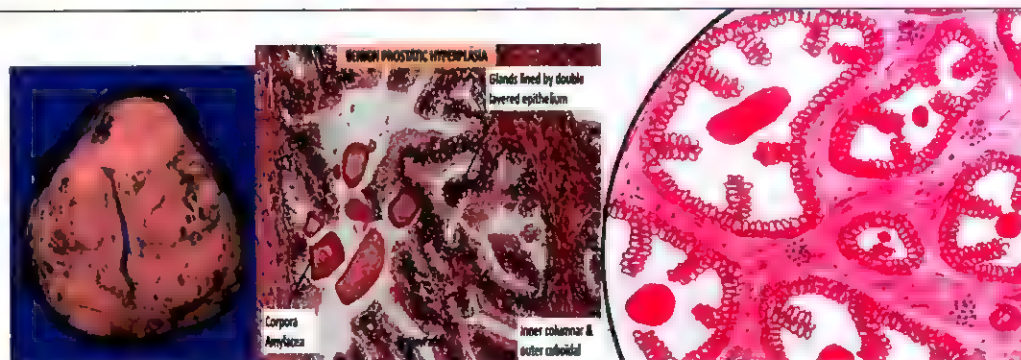
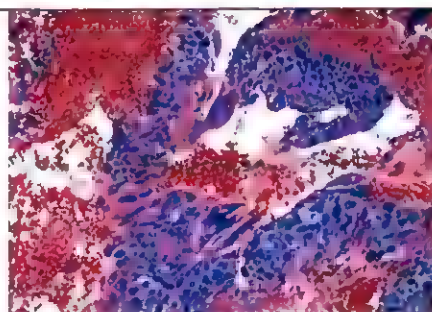
Embryonal carcinoma

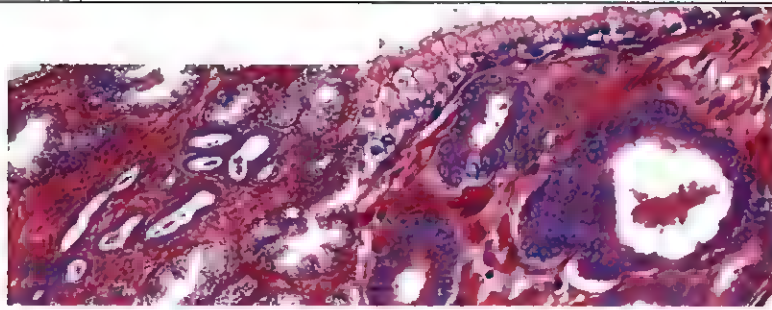


Yolk sac tumor



Choriocarcinoma.





Adenocarcinoma of prostate



Papilloma



Invasive papillary carcinoma



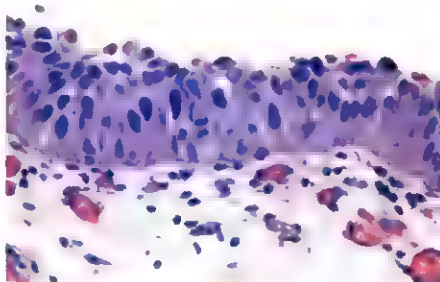
Flat noninvasive carcinoma (CIS)



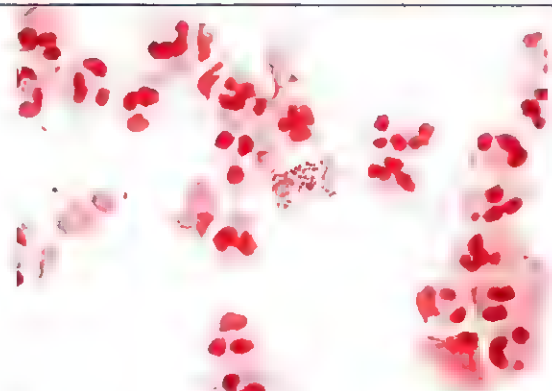
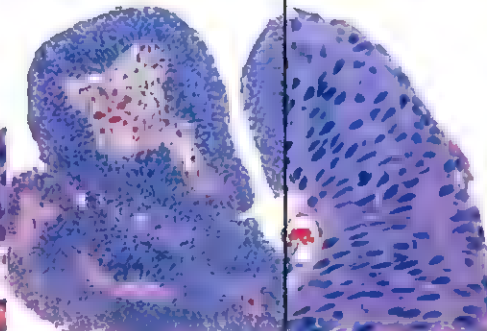
Flat invasive carcinoma

Fig. 18.15 Morphologic patterns of urothelial neoplasia.

Carcinoma in situ (CIS)

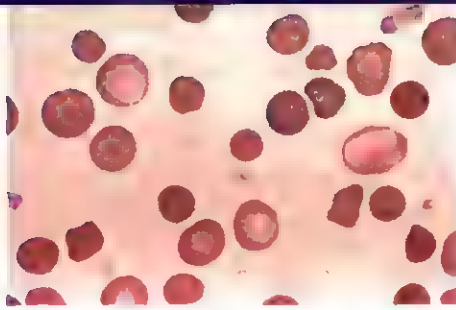


Noninvasive low-grade papillary urothelial carcinoma

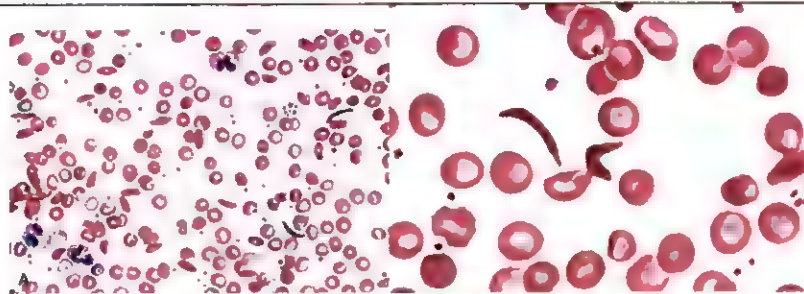


Neisseria gonorrhoeae

Hereditary spherocytosis



Sickle cell anemia



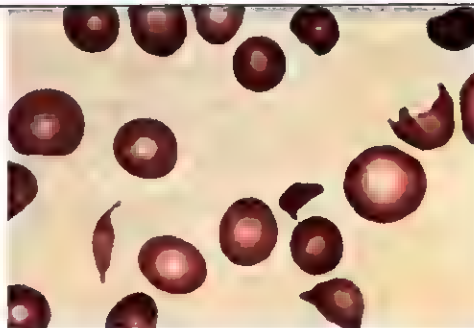
(Heinz bodies)

"bite cells"

G6PD Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency



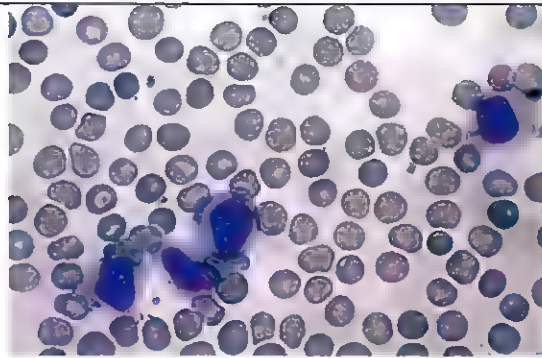
Microangiopathic hemolytic anemia



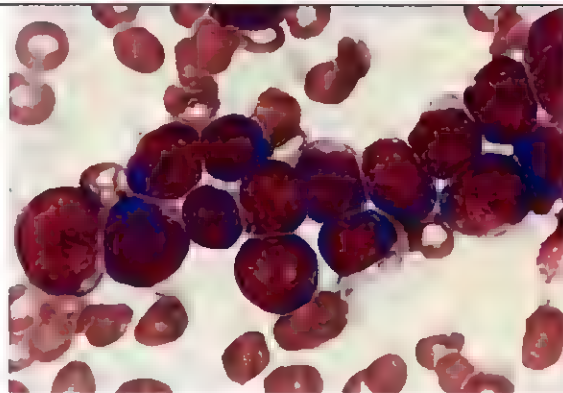
Iron deficiency anemia

Megaloblastic anemia





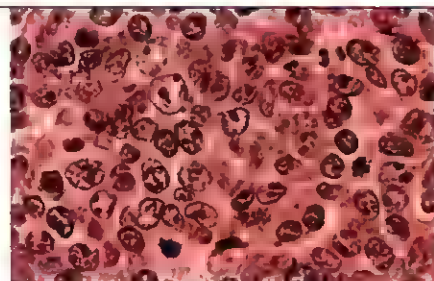
Atypical lymphocytes in infectious mononucleosis



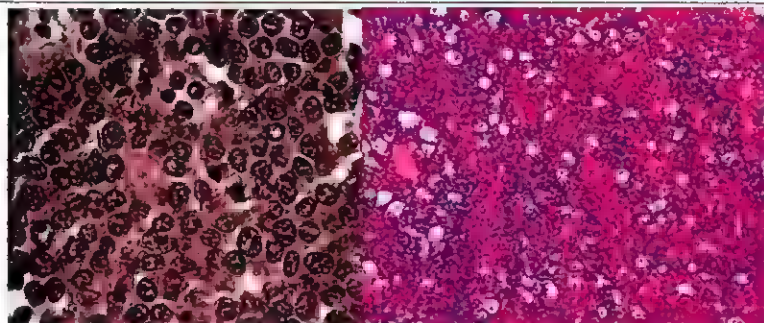
ALL.



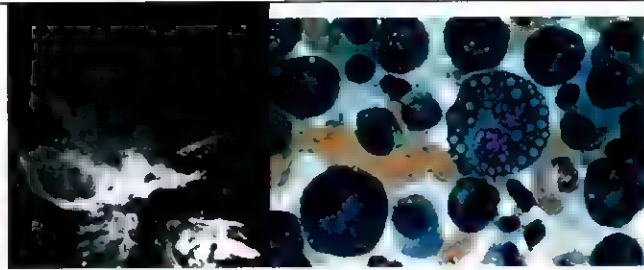
Follicular lymphoma



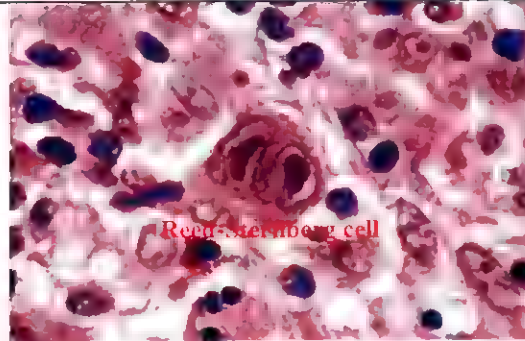
Diffuse large B cell lymphoma



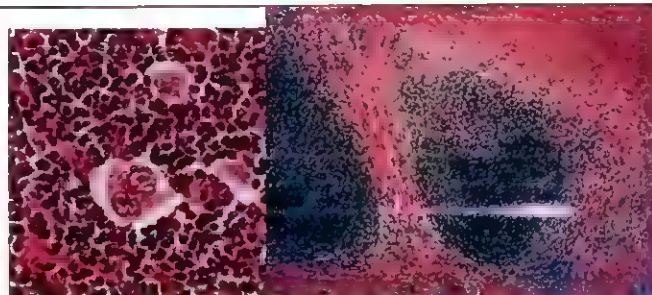
Burkitt lymphoma



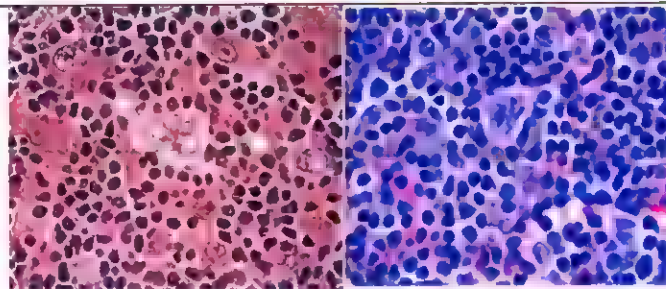
Multiple myeloma



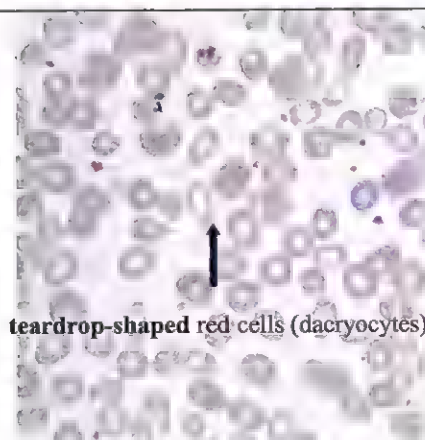
Hodgkin lymphoma



**Hodgkin lymphoma,
nodular sclerosis type**



Hodgkin lymphoma, nodular lymphocyte-predominant type

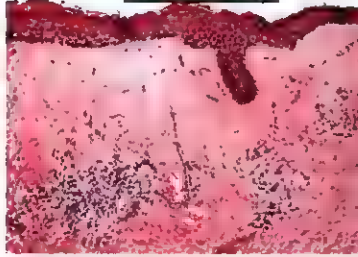


Primary myelofibrosis

teardrop-shaped red cells (dacryocytes)

Nonneoplastic vulvar epithelial disorders

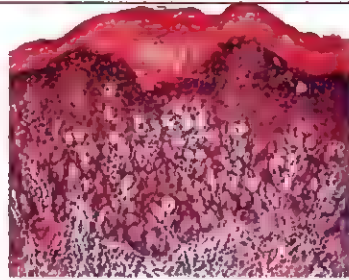
Lichen sclerosus



Lichen simplex chronicus



Paget disease of the vulva

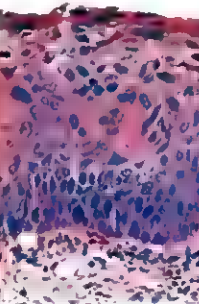


squamous intraepithelial lesions (SIL)

Normal



LSIL (CIN 1)

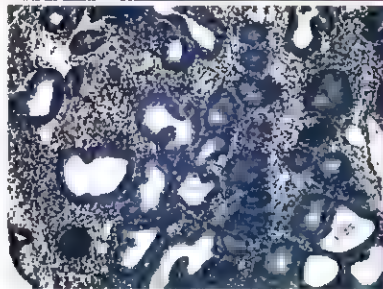


HSIL (CIN 2)

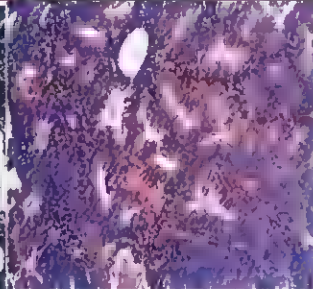


HSIL (CIN 3)

Endometrial hyperplasia



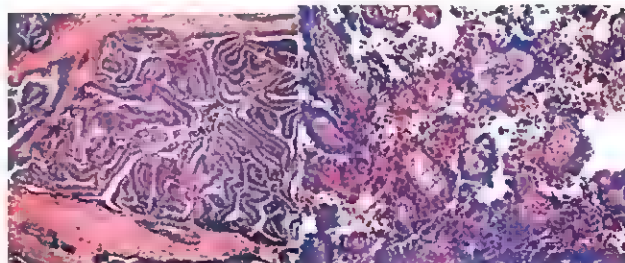
Hyperplasia without atypia



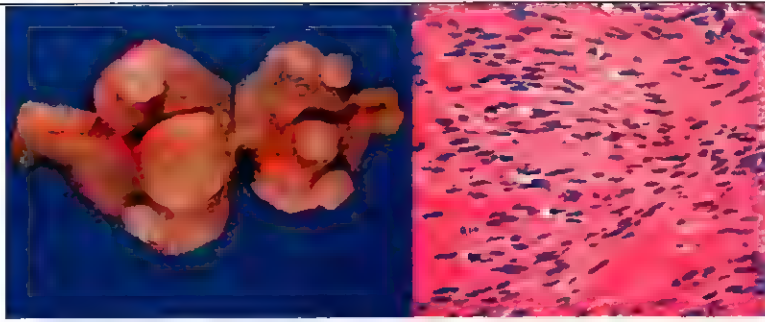
Hyperplasia with atypia

Endometrial carcinoma

Endometrioid



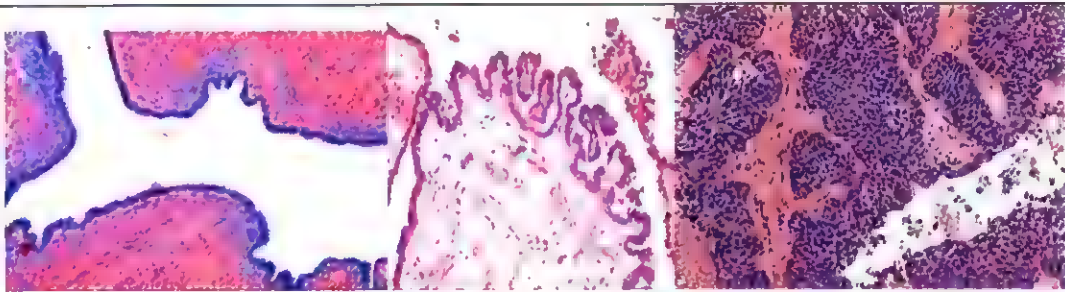
Serous



leiomyoma.



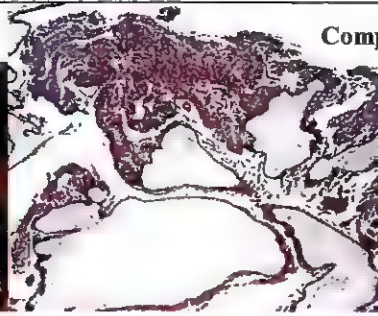
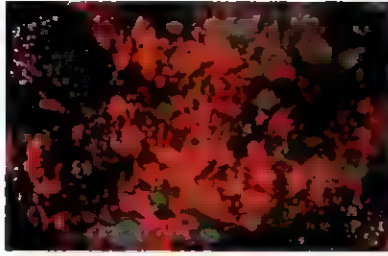
Ovarian serous tumors



Ovarian serous tumors

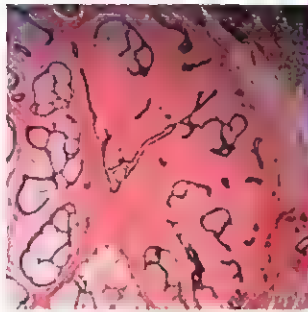
Ovarian mucinous cystadenoma





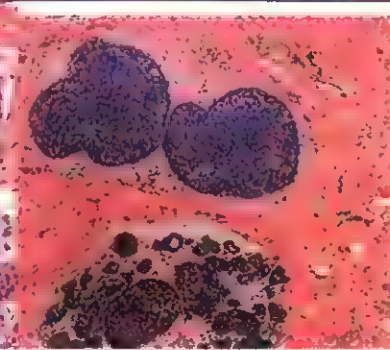
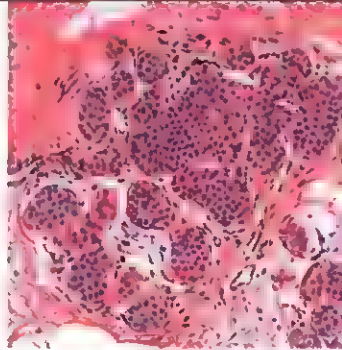
Complete hydatidiform mole

Fibroadenoma.



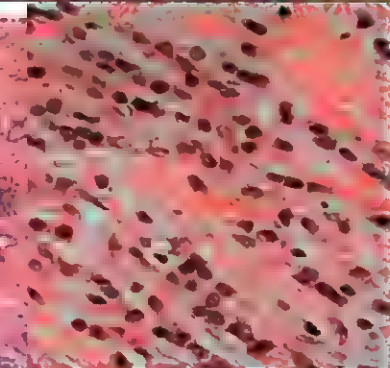
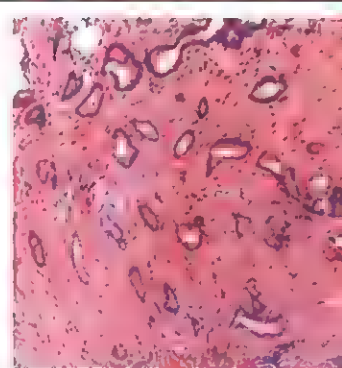
Phyllodes tumors

LCIS

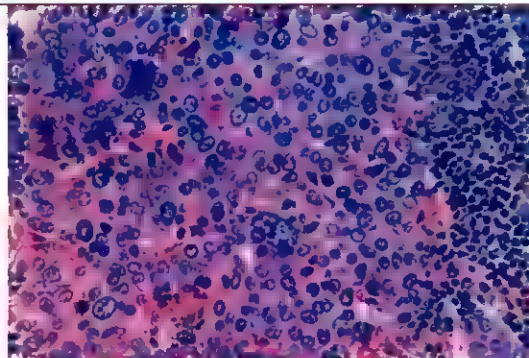


DCIS).

Invasive "ductal" carcinoma

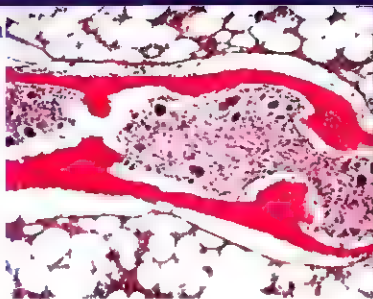


Invasive Lobular carcinomas

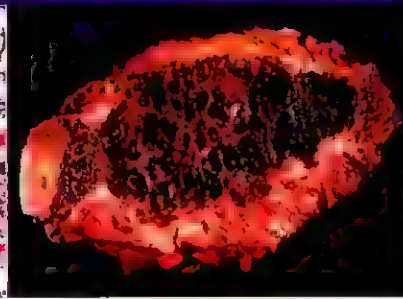


Medullary carcinoma

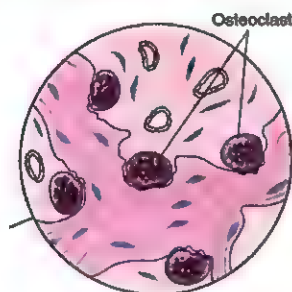
Hyperparathyroidism



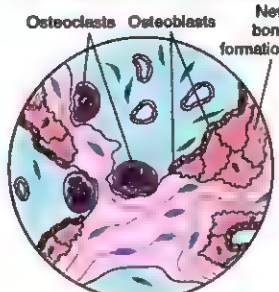
dissection osteitis



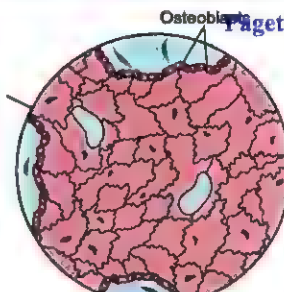
brown tumor



OSTEOLYTIC PHASE

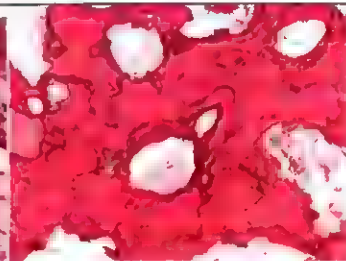
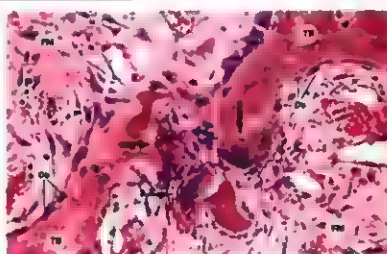


MIXED PHASE



OSTEOSCLEROTIC PHASE

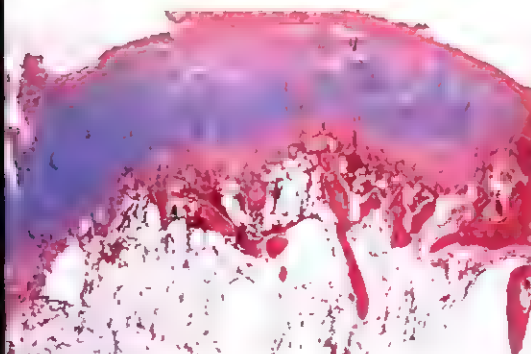
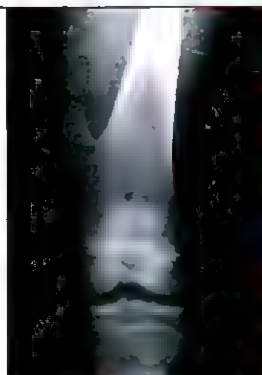
Paget disease



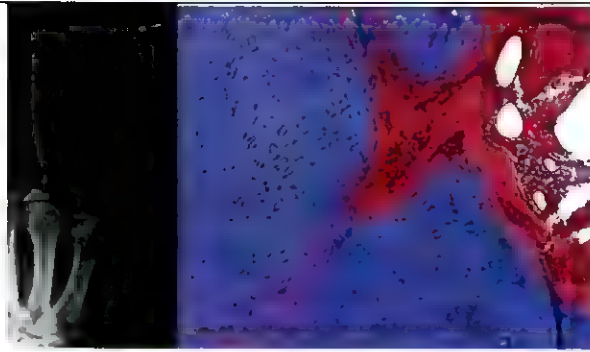
Paget disease



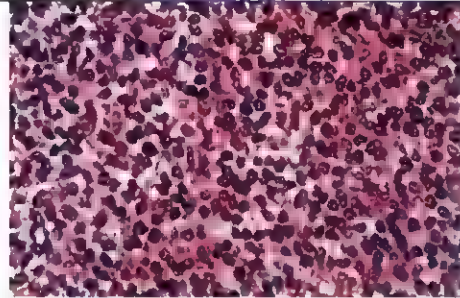
osteosarcoma.



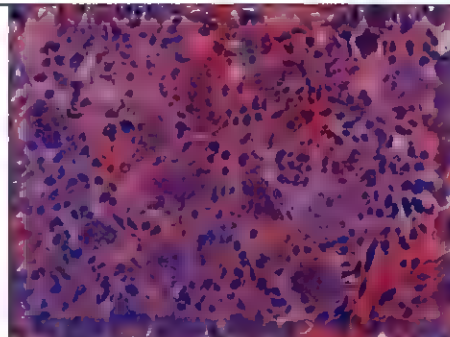
Osteochondroma



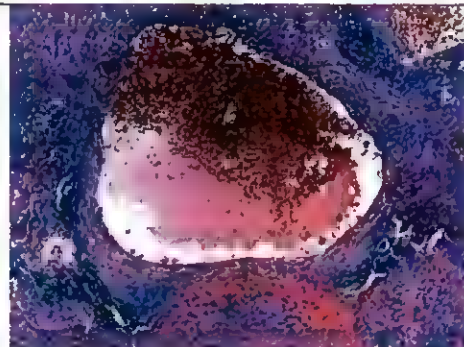
Enchondroma



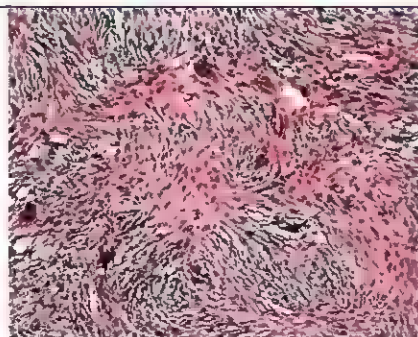
Ewing sarcoma



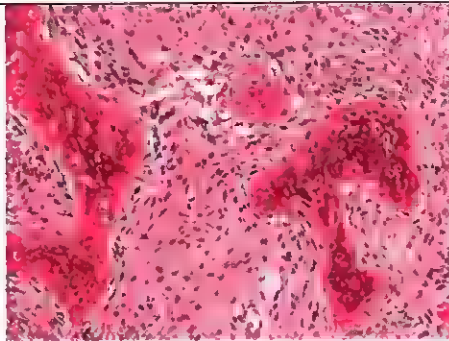
Giant cell tumor



Aneurysmal bone cyst

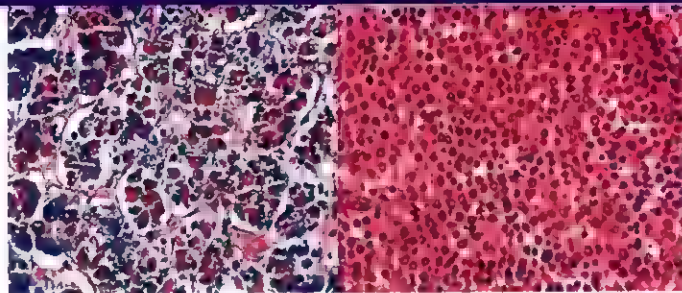


Nonossifying Fibroma= fibrous cortical defect



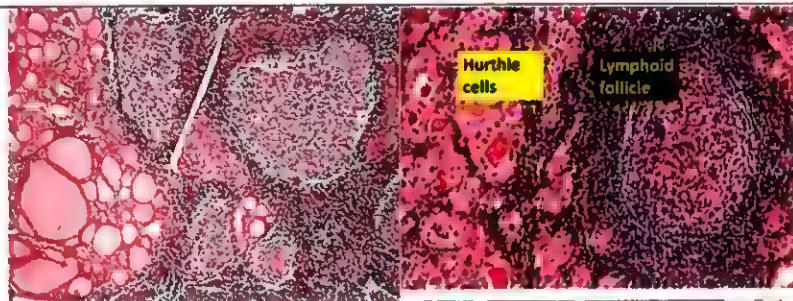
Fibrous dysplasia

فصل هفتم / اندوکراین

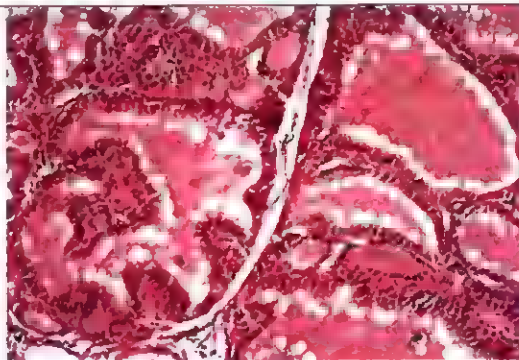


Normal anterior pituitary gland.

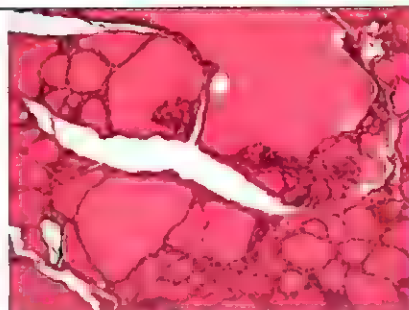
Pituitary adenoma



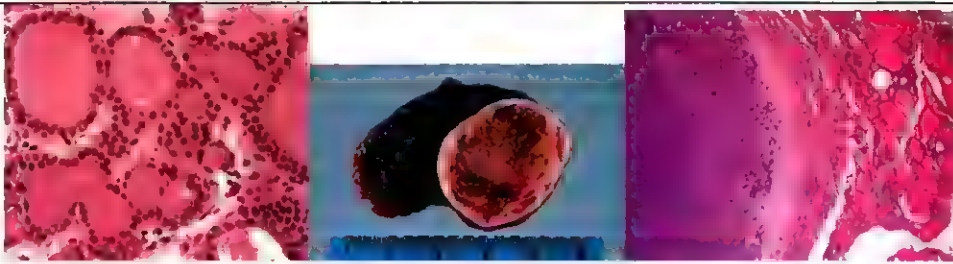
Hashimoto thyroiditis



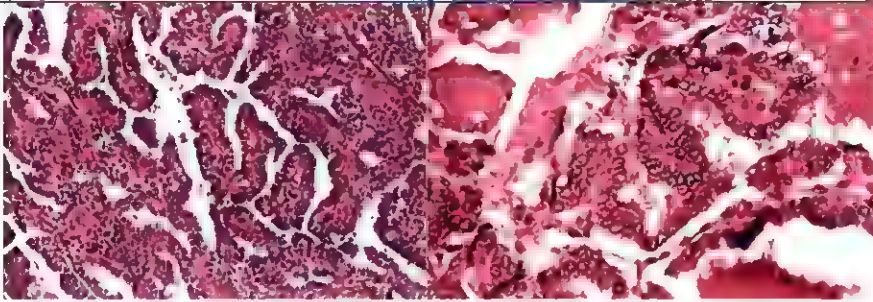
Graves disease



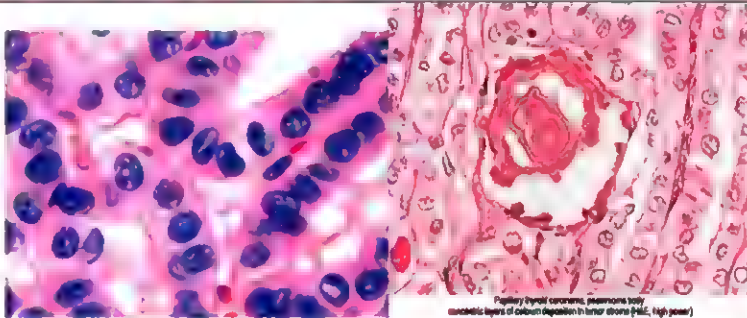
Multinodular goiter



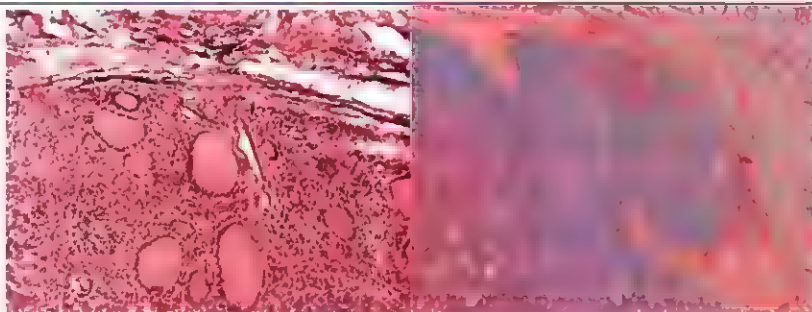
Follicular adenoma



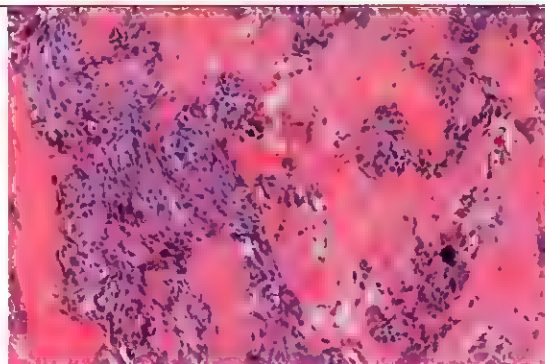
Papillary thyroid carcinoma



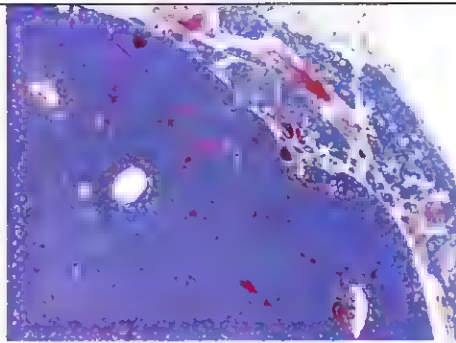
Papillary thyroid carcinoma



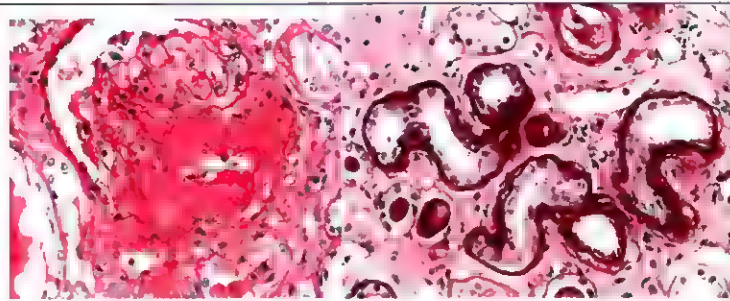
Follicular carcinoma



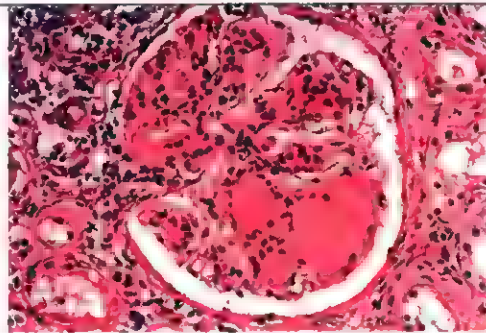
Medullary carcinoma of the thyroid



Chief cell parathyroid adenoma



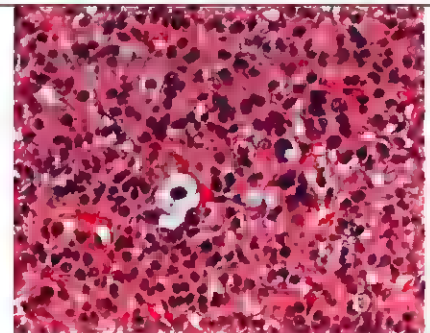
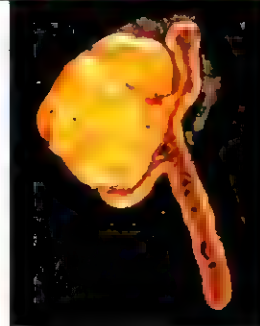
renal hyaline arteriosclerosis thickening of tubular basement membrane (PAS)



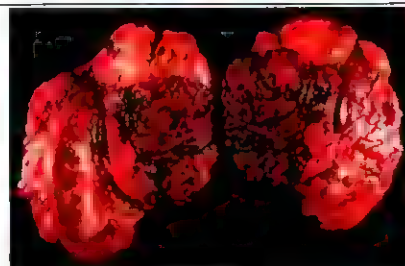
Nodular glomerulosclerosis



Diffuse hyperplasia of the adrenal

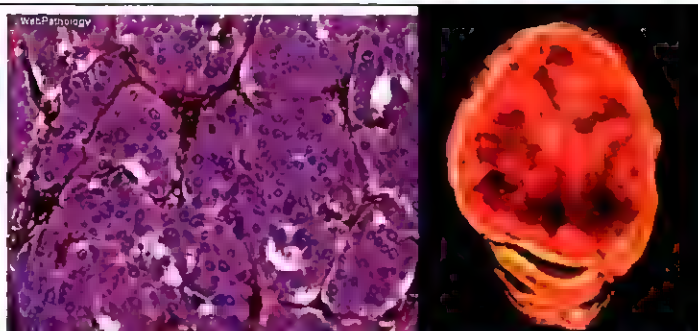


Adrenocortical adenoma



Adrenal carcinoma

pheochromocytoma,

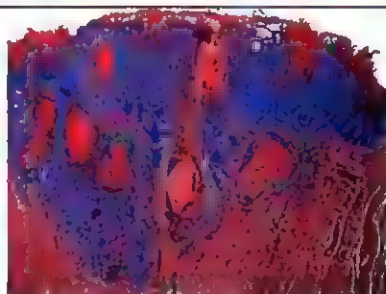


فصل هشتم / حفره دهان و دستگاه گوارش

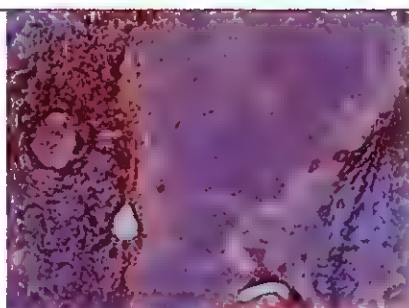
Leukoplakia.



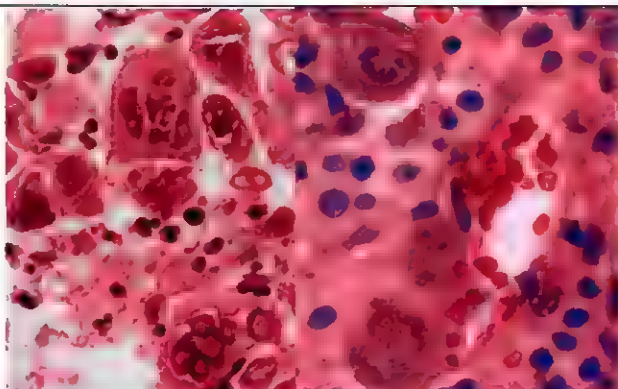
Oral squamous cell carcinoma



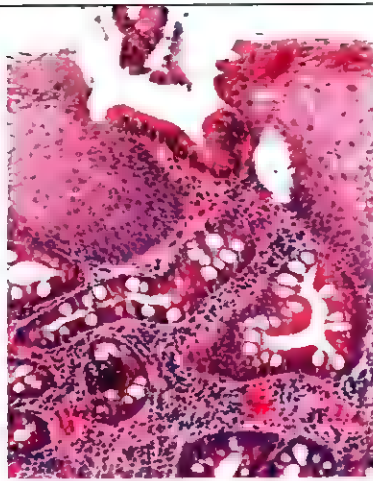
Pleomorphic adenoma



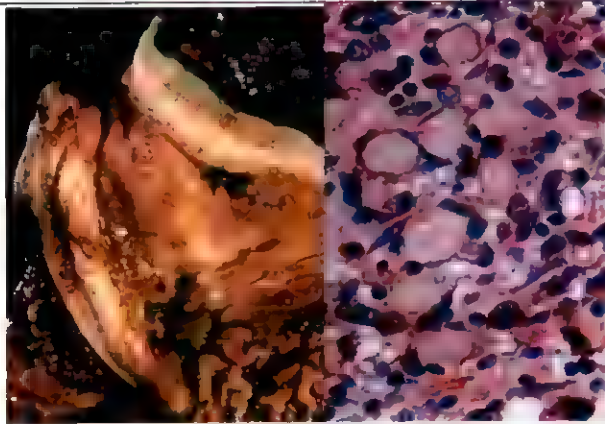
HSV



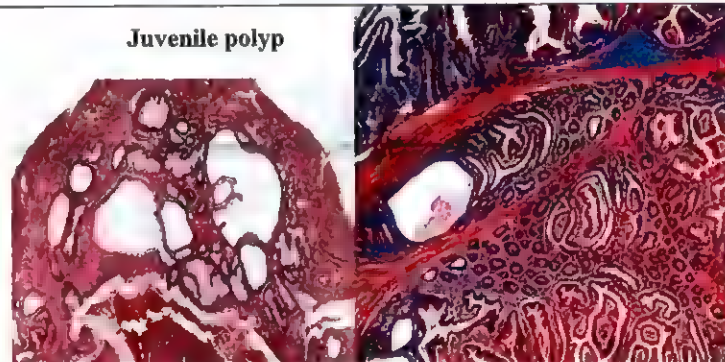
CMV



Barrett esophagus



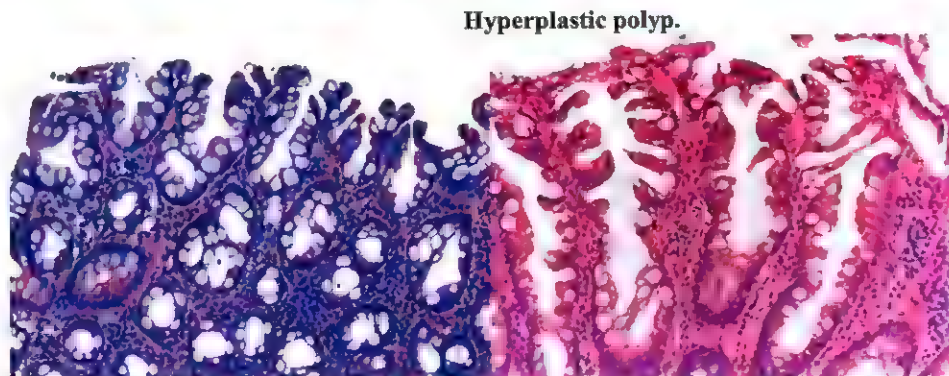
Diffuse Type adenocarcinoma Of stomach



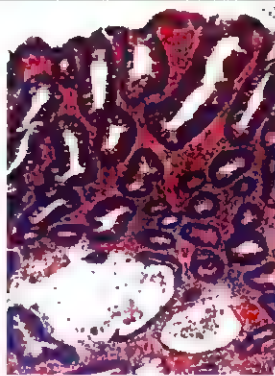
Juvenile polyp

Hamartomatous polyps

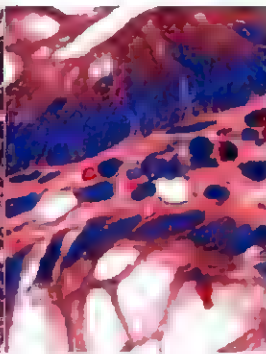
Peutz-Jeghers polyp.



Hyperplastic polyp.



Tubular adenoma

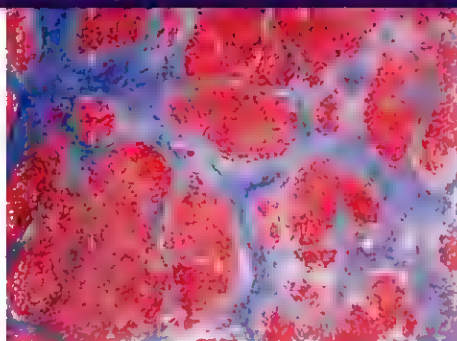


colonic adenomas

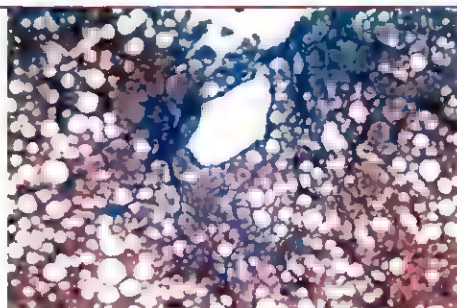


Villous adenoma

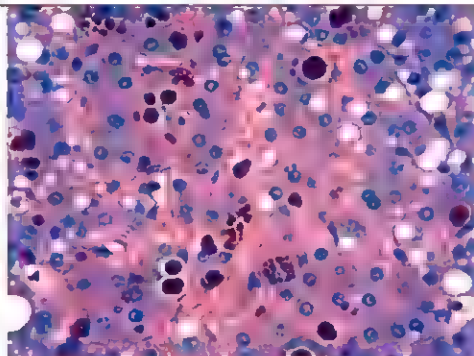
فصل نهم / کبد و مجاری صفراوی



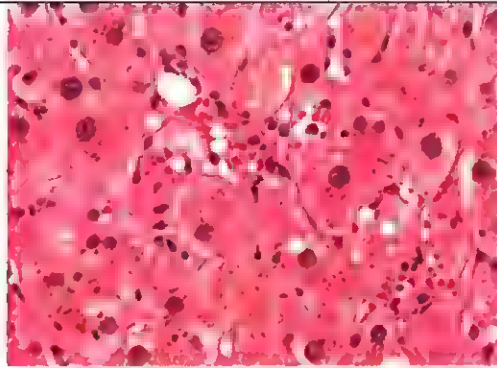
Alcoholic cirrhosis



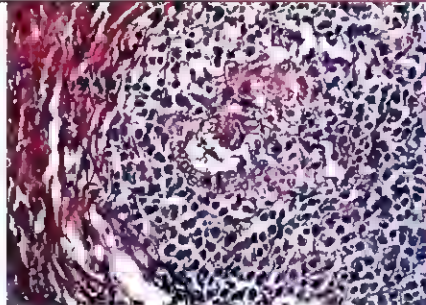
Fatty liver disease



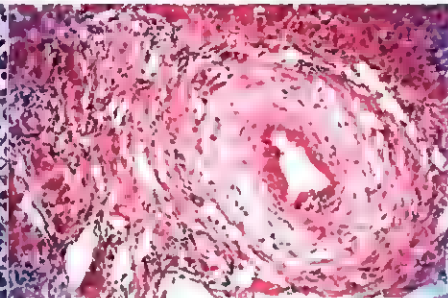
**α 1-Anti-trypsin deficiency.
(PAS) stain**



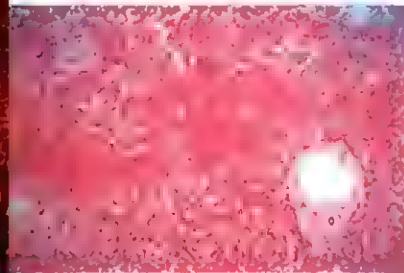
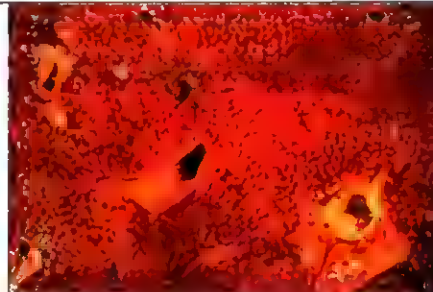
Cholestasis.



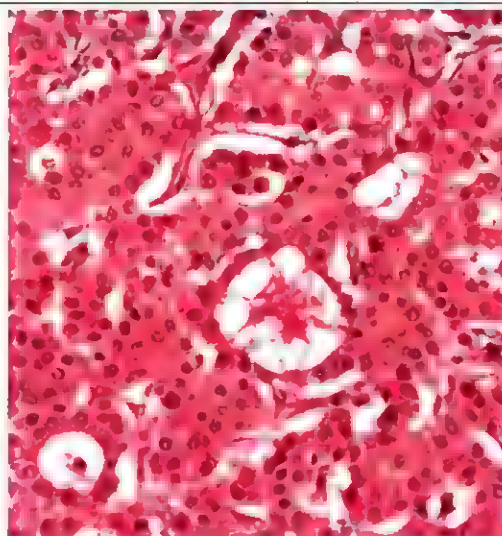
Primary biliary cirrhosis



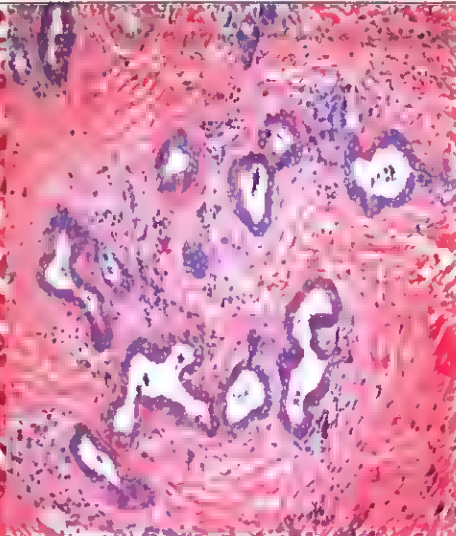
Primary sclerosing cholangitis



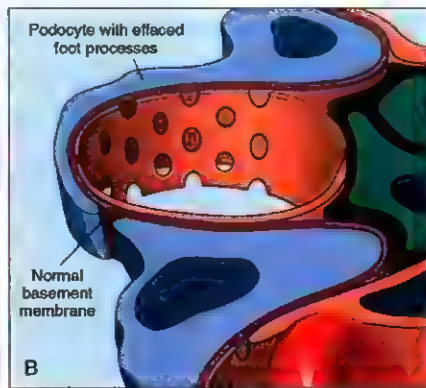
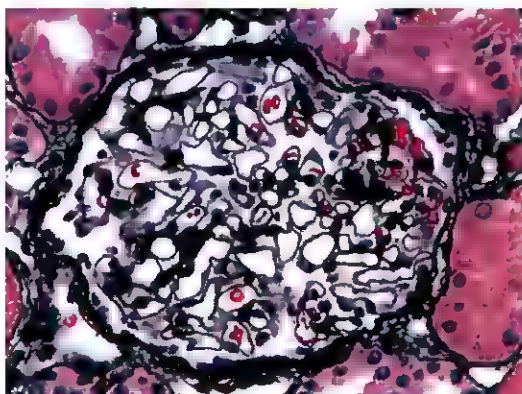
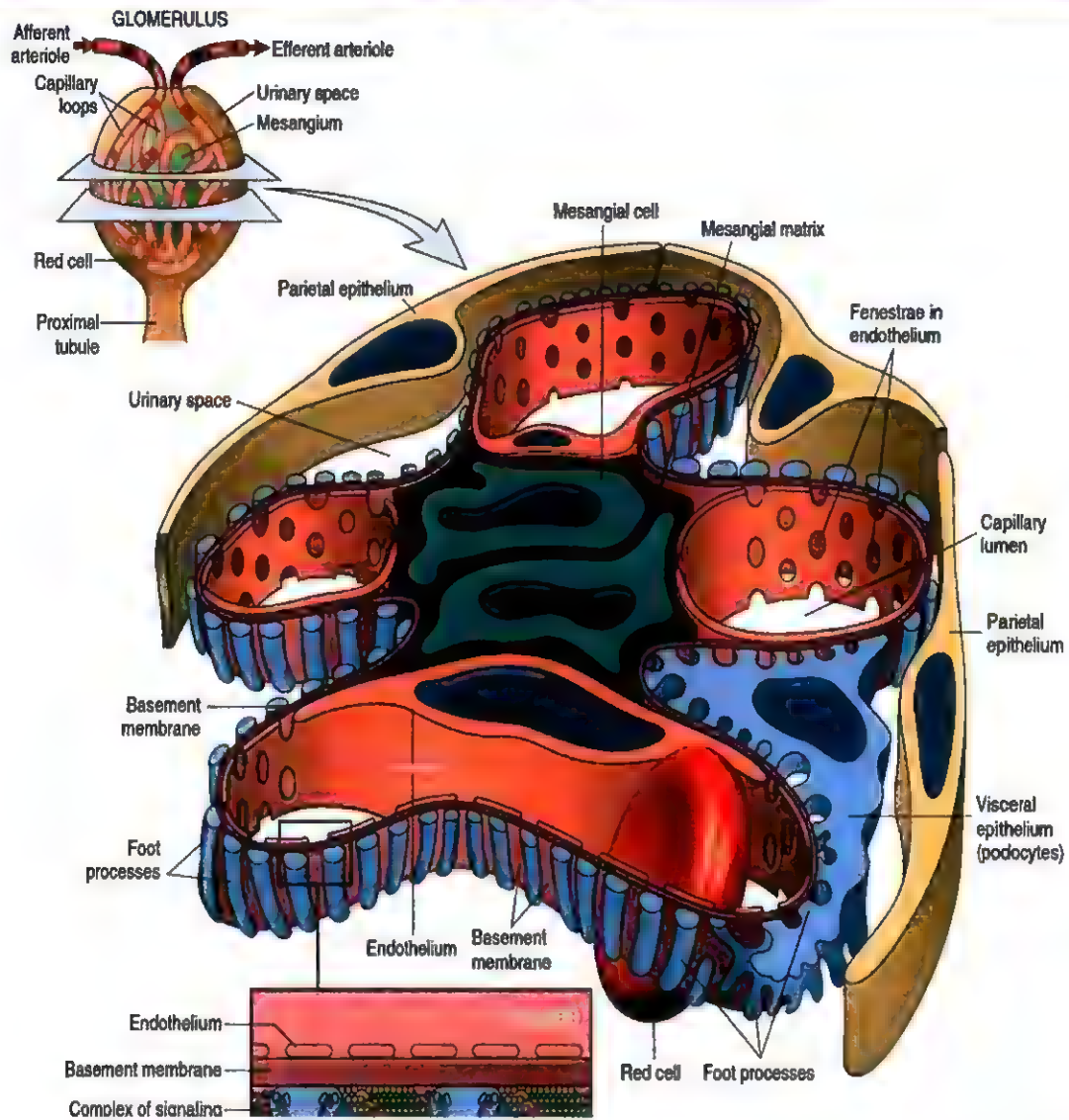
Acute passive congestion ("nutmeg liver").



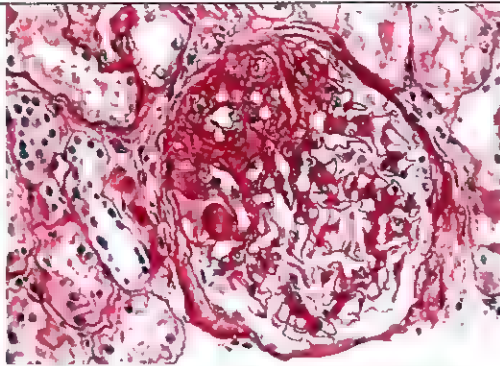
Hepatocellular carcinoma



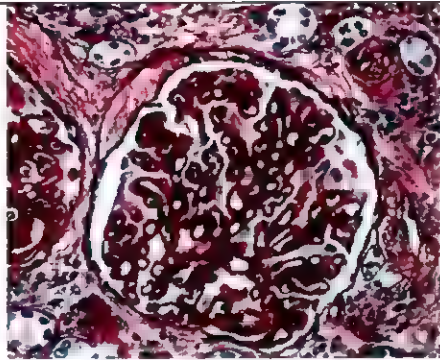
Cholangiocarcinoma.



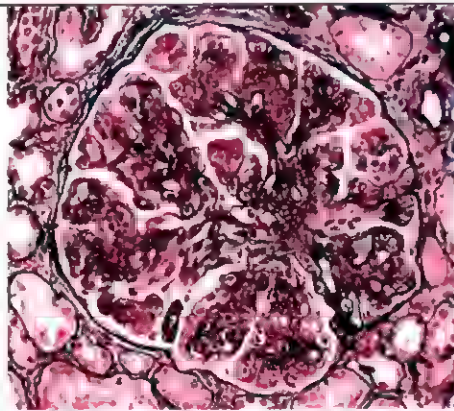
Minimal-change disease



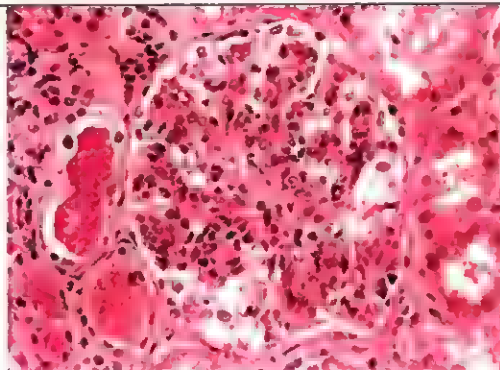
Focal and segmental glomerulosclerosis



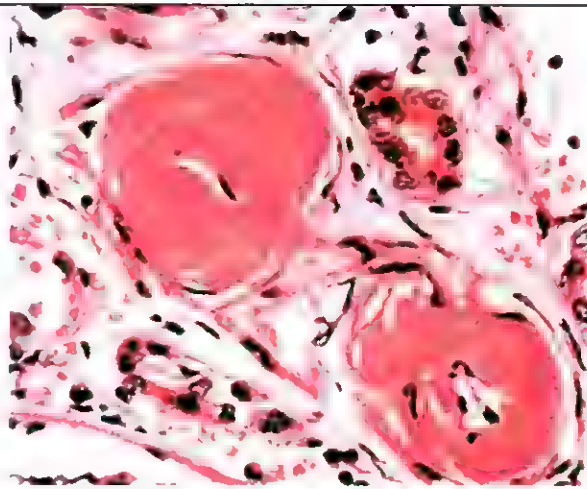
Membranous nephropathy



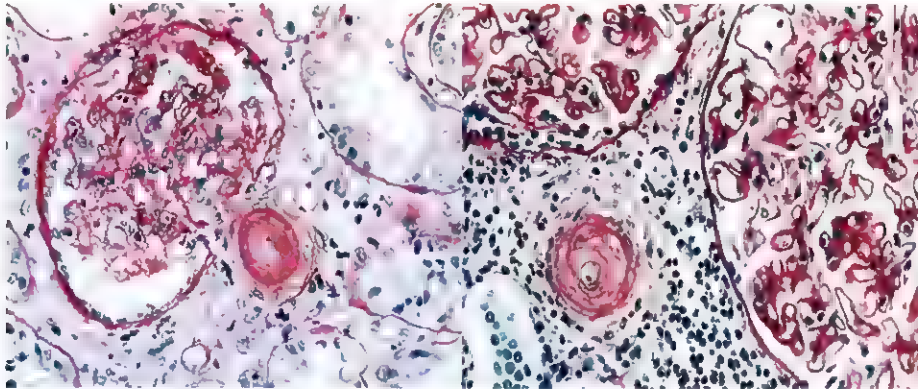
Membranoproliferative glomerulonephritis



Poststreptococcal glomerulonephritis

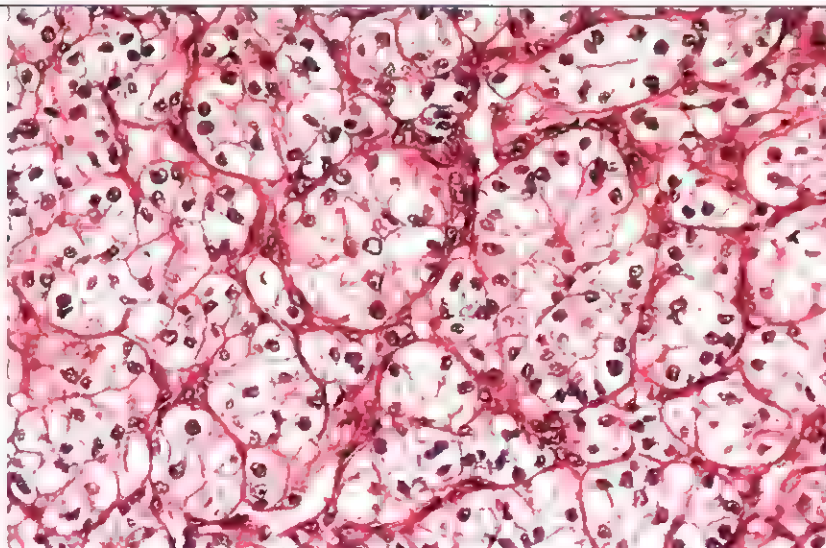


Malignant hypertension

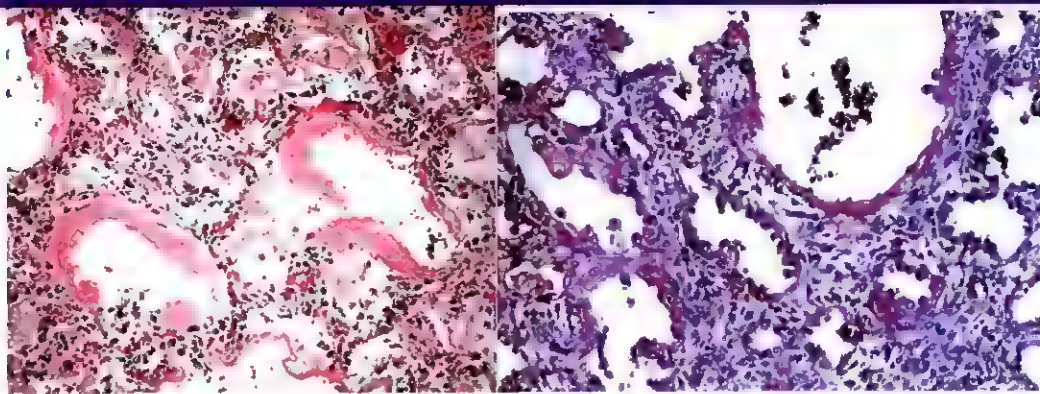


Fibrinoid necrosis

Hyperplastic arteriosclerosis

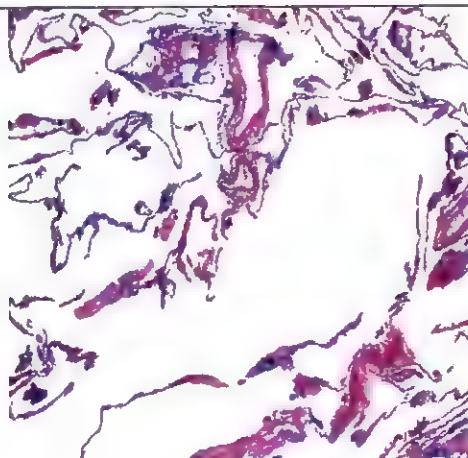
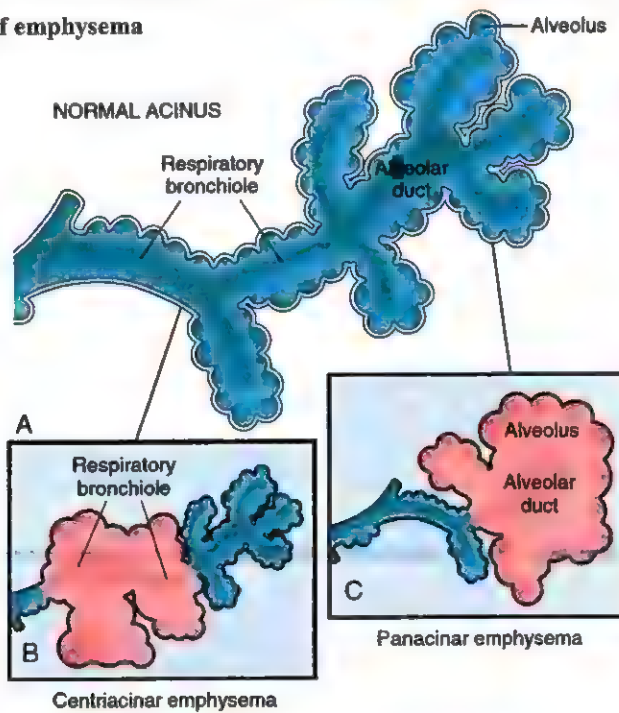


clear cell RCC



Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

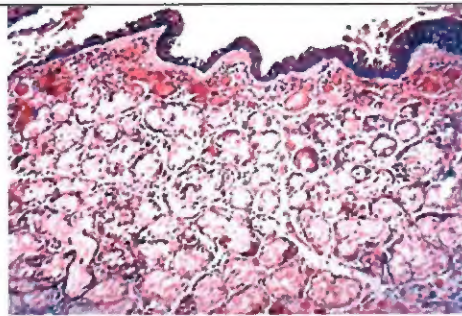
Major patterns of emphysema



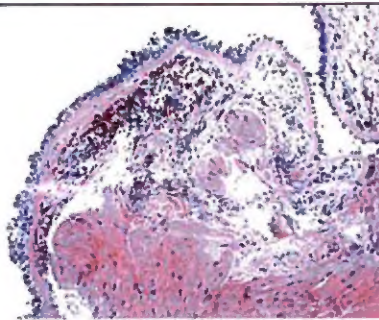
Pulmonary emphysema



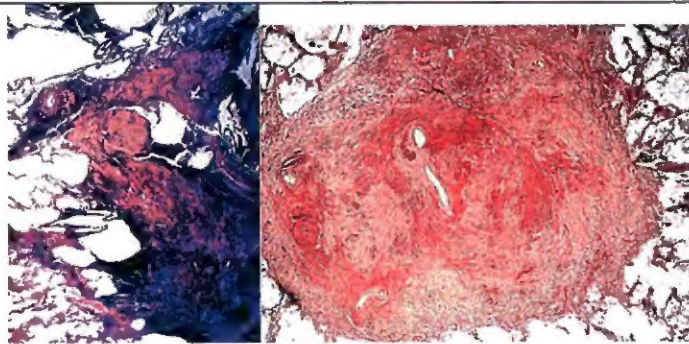
Bullous emphysema



Chronic bronchitis

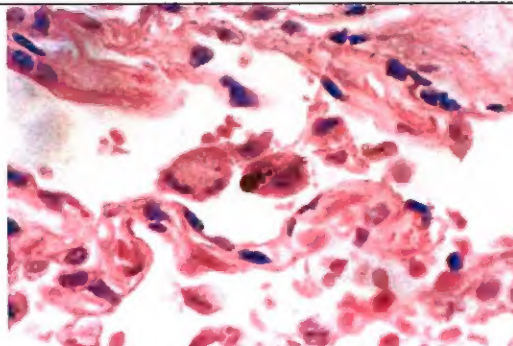


asthmatic patient

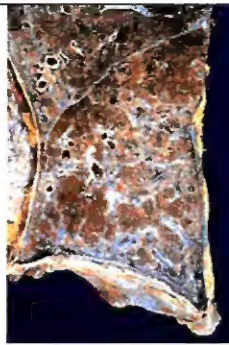


Progressive massive fibrosis in a coal worker

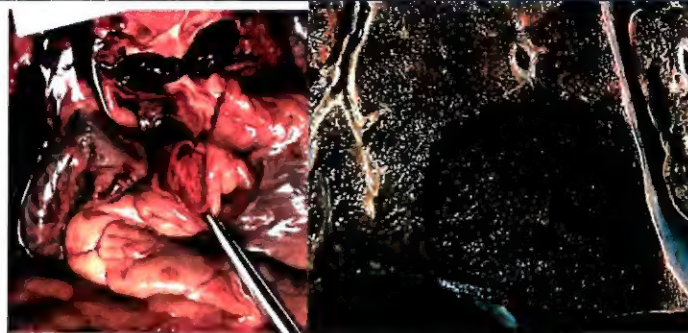
collagenous silicotic nodules.



asbestos body

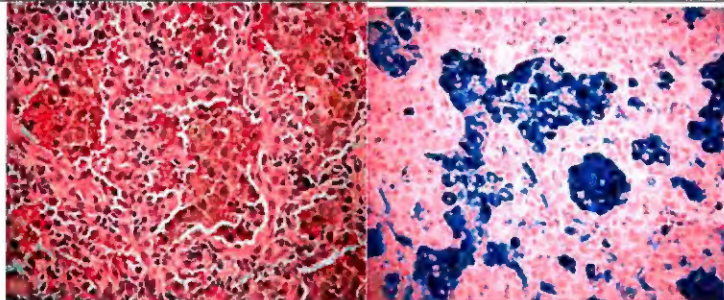


Asbestosis.



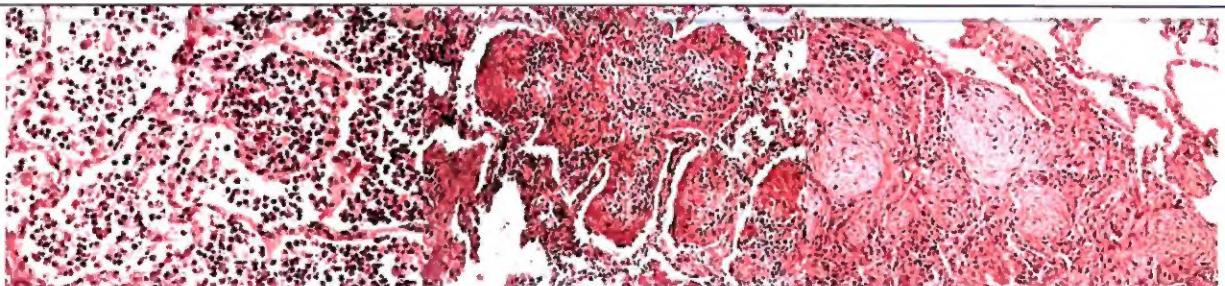
Large saddle embolus

wedge-shaped hemorrhagic pulmonary infarct

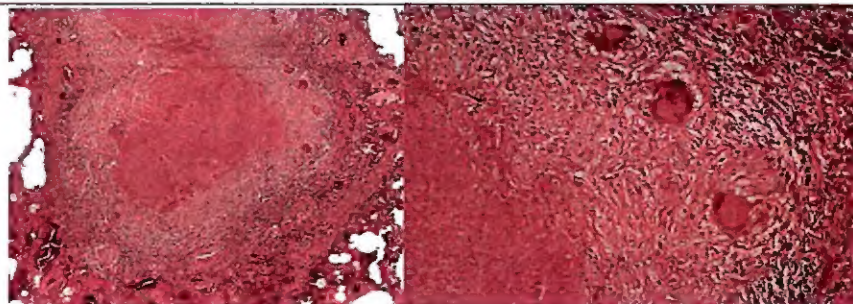


Diffuse alveolar hemorrhage syndrome

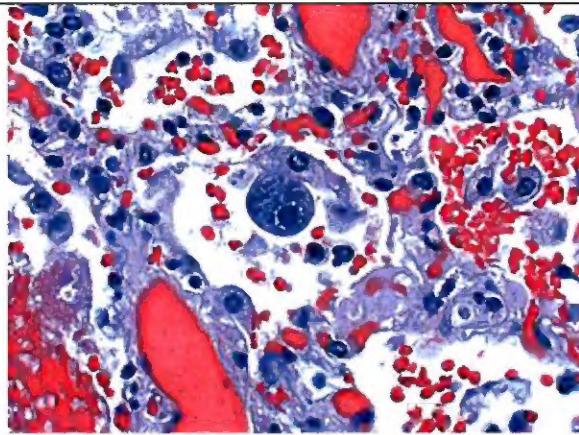
Prussian blue stain



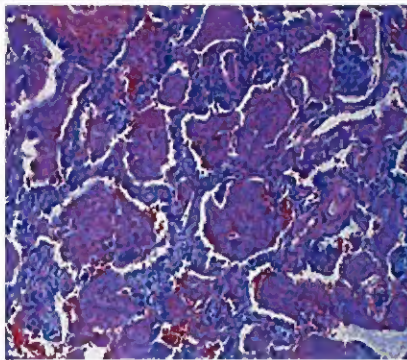
Acute pneumonia



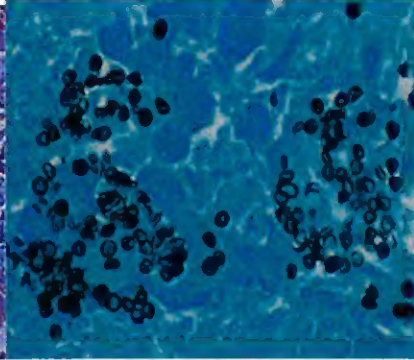
tuberculosis.



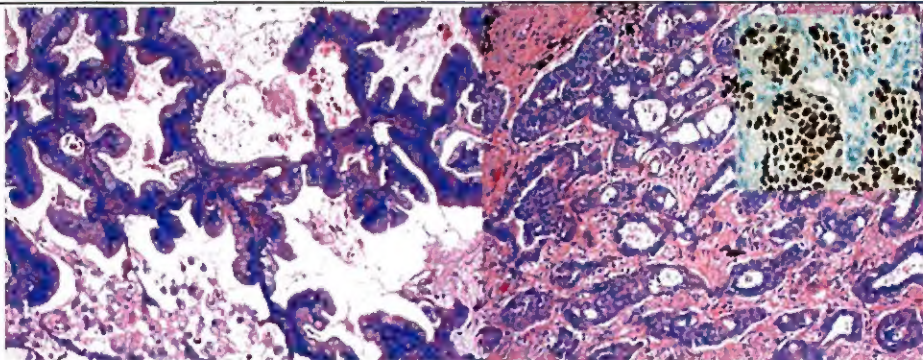
Cytomegalovirus



Pneumocystis pneumonia

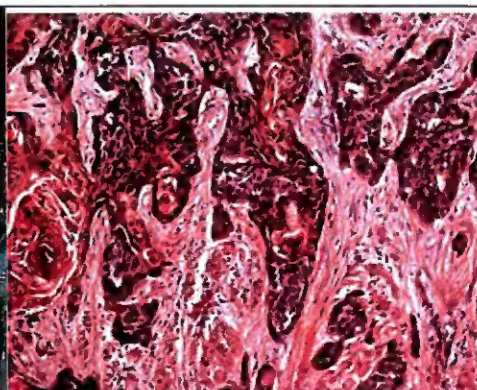
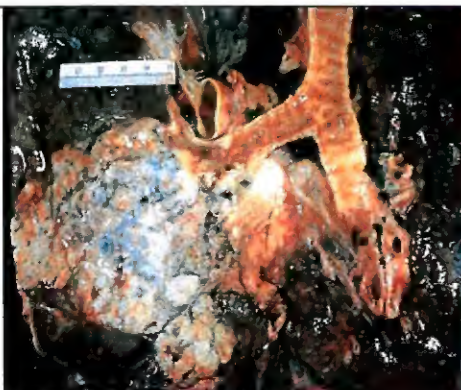


Silver stain



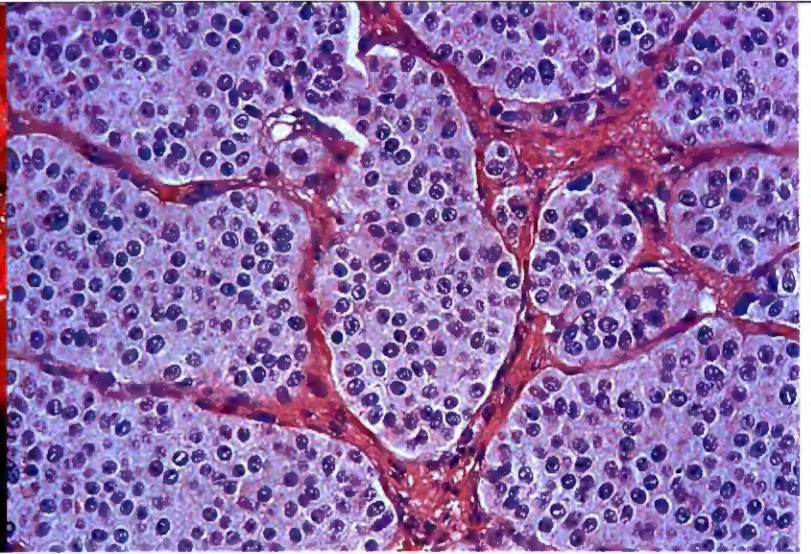
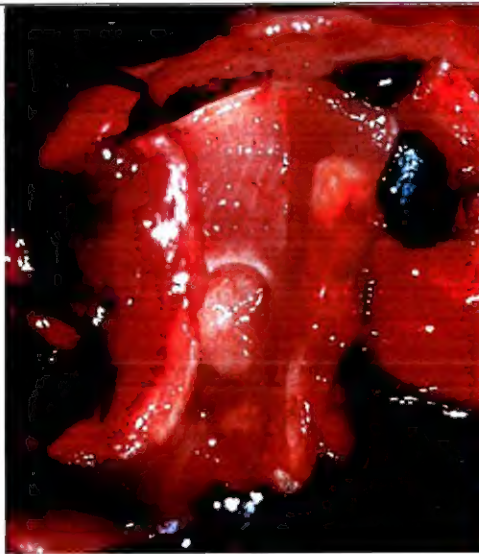
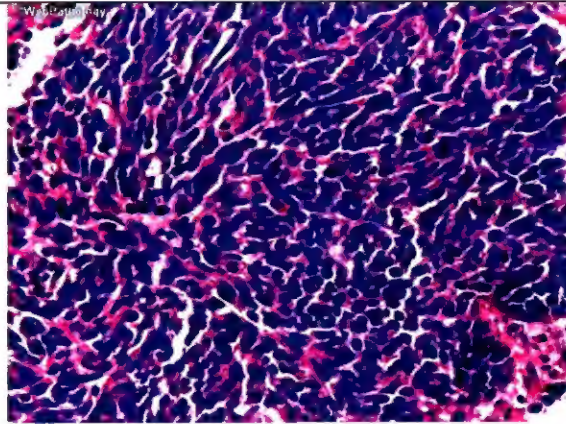
Adenocarcinoma in situ

adenocarcinoma;



Squamous cell carcinoma

Small cell carcinoma



Bronchial carcinoid